6.5. Baseline und andere Zusammenfassungen und Analysen

6.5.1. Basiszusammenfassungen

6.5.1.1. Demographische Merkmale

Demografische Merkmale, einschließlich Geschlecht, Rasse und ethnische Zugehörigkeit, werden für die Sicherheitspopulation für jede Impfstoffgruppe und insgesamt zusammengefasst.

6.5.1.2. Krankengeschichte

Jeder gemeldete Anamnesebegriff wird gemäß MedDRA einem SOC und einem PT zugeordnet. Die Anzahl und der Prozentsatz der Teilnehmer mit einem zugewiesenen Impfstoff und mindestens einer Diagnose werden insgesamt und auf jeder SOC- und PT-Ebene nach Impfstoffgruppe und insgesamt nach Kohorte für die Gesamtsicherheitspopulation zusammengefasst.

6.5.1.3. Körperliche Untersuchung

Signifikante Ergebnisse der körperlichen Untersuchung werden je nach Relevanz auf der Anamnese- oder AE-CRF-Seite aufgezeichnet, und die Berichterstattung erfolgt unter diesen Endpunkten für die gesamte Sicherheitspopulation.

6.5.2. Studiendurchführung und Teilnehmerdisposition

6.5.2.1. Teilnehmerdisposition

Die Anzahl und der Prozentsatz der randomisierten Teilnehmer werden in die Zusammenfassung der Teilnehmerdisposition aufgenommen. Darüber hinaus werden die Anzahl und der Prozentsatz der Teilnehmer angegeben, die Impfungen erhalten haben (Dosen 1 und 2), die die Nachuntersuchungen abgeschlossen haben (einen Monat nach der letzten Dosis) und die vor jeder Nachuntersuchung die Impfung abgebrochen haben, sowie die Gründe für den Abbruch wird nach Impfstoffgruppe (gemäß der randomisierten Gruppenzuordnung) und insgesamt nach jeder Kohorte tabellarisch aufgeführt. Die Gründe für den Widerruf sind die in der Datenbank angegebenen.

Teilnehmer, die aus jeder Analysepopulation ausgeschlossen wurden, werden zusammen mit den Gründen für den Ausschluss ebenfalls separat nach Impfstoffgruppe zusammengefasst.

6.5.2.2. Blutproben zur Untersuchung

Die Anzahl und der Prozentsatz der randomisierten Teilnehmer, die Blutproben innerhalb und außerhalb der im Protokoll festgelegten Zeiträume bereitstellen, werden für jeden Zeitpunkt separat tabellarisch aufgeführt.

6.5.2.3. E-Tagebücher

Die Teilnehmer, die geimpft wurden und nach jeder Dosis E-Tagebücher ausgefüllt haben, werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Impfung zusammengefasst. Neben der Analyse beschrieben in Abschnitt 6.1.1UndAbschnitt 6.1.2In der Zusammenfassung werden auch die Zahlen und Prozentsätze der geimpften Teilnehmer aufgeführt, die das E-Tagebuch nicht übermittelt haben, das E-Tagebuch übermittelt haben und das E-Tagebuch für jeden Tag im erforderlichen Berichtszeitraum ausgefüllt haben, aufgeschlüsselt nach zugewiesener Impfgruppe für jede Dosis.

Es wird die Sicherheitspopulation verwendet.

6.5.3. Studieren Sie die Impfexposition

6.5.3.1. Zeitpunkt und Verabreichung der Impfung

Für jede Dosis werden die Anzahl und der Prozentsatz der randomisierten Teilnehmer, die jede Studienintervention innerhalb des im Protokoll festgelegten Zeitrahmens sowie vor und nach dem angegebenen Zeitrahmen erhalten, für jede Impfstoffgruppe und insgesamt für alle randomisierten Teilnehmer tabellarisch aufgeführt. Der Nenner für die Prozentsätze ist die Gesamtzahl der Teilnehmer in der jeweiligen Impfgruppe oder insgesamt.

Darüber hinaus wird das Verhältnis des randomisierten Impfstoffs zum tatsächlich erhaltenen Impfstoff als Kreuztabelle des tatsächlich erhaltenen Impfstoffs im Vergleich zum randomisierten Impfstoff dargestellt.

Es wird eine Liste der Teilnehmer mit Angabe des randomisierten Impfstoffs und des tatsächlich erhaltenen Impfstoffs bei jeder Dosis vorgelegt.

6.5.4. Vorherige/begleitende Impfung und begleitende Medikamente

Jeder frühere/begleitende Impfstoff wird gemäß der ATC-Klassifizierung der 4. Ebene zusammengefasst. Alle vor Dosis 1 erhaltenen Impfstoffe werden aufgelistet. Die Anzahl und der Prozentsatz der randomisierten Teilnehmer, die nach Dosis 1 jeden Begleitimpfstoff erhalten, werden gemäß dem zugewiesenen Impfplan tabellarisch aufgeführt. Die Zusammenfassung erfolgt für den Zeitraum zwischen Dosis 1 und 1 Monat nach der letzten Dosis. Es wird die Sicherheitspopulation verwendet. Begleitmedikationen werden in ähnlicher Weise zusammengefasst wie Begleitimpfungen.

6.6. Sicherheitszusammenfassungen und -analysen

Zusammenfassungen und Analysen zu lokalen Reaktionen, systemischen Ereignissen, UE und SAE werden unter „Primäre Endpunkte“ beschrieben (Abschnitt 6.1).

7. Analysiert das Timing

7.1. Einführung

In dieser Studie ist keine formelle Zwischenanalyse geplant. Da es sich um eine offene Sponsorenstudie in den Phasen 1 und 2 handelt, kann der Sponsor im Verlauf der Studie unverblindete Überprüfungen der Daten durchführen, um die Sicherheit zu bewerten, Entscheidungen zur Dosissteigerung zu erleichtern und/oder die klinische Entwicklung zu unterstützen.

7.2. Zwischenanalysen und Zusammenfassungen

Statistische Analysen werden durchgeführt, wenn folgende Daten verfügbar sind:

- Vollständige Sicherheits- und Immunogenitätsanalyse etwa 3 Wochen nach Dosis 2 für Stufe 1.
- Vollständige Sicherheits- und Immunogenitätsanalyse etwa 3 Wochen nach Dosis 2 für Stufe 2.
- Vollständige Sicherheits- und Immunogenitätsanalyse etwa 6 Monate nach Dosis 2 für alle Teilnehmer in Stufe 3.

- Vollständige Wirksamkeits- und Persistenzanalyse der Immunogenität, nachdem am Ende der Studie vollständige Daten vorliegen.

7.2.1. Datenüberwachungsausschuss

In dieser Studie werden ein IRC und ein DMC verwendet. Das IRC ist vom Studienteam unabhängig und umfasst nur interne Mitglieder. Das DMC ist vom Studienteam unabhängig und umfasst ausschließlich externe Mitglieder. Die IRC- und DMC-Charta beschreiben die Rollen des IRC und des DMC ausführlicher.

8. REFERENZEN

1. Agresti A. Einführung: Verteilungen und Inferenz für kategoriale Daten. In: Agresti A, Hrsg. Kategoriale Datenanalyse. 2. Aufl. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2002:1-35.

2. Miettinen O, Nurminen M. Vergleichende Analyse zweier Tarife. Stat Med 1985;4(2):213-26.

3. van Buuren S. Mehrfache Imputation diskreter und kontinuierlicher Daten durch vollständig bedingte Spezifikation. Stat Methods Med Res 2007;16(3):219-42.

9. ANHÄNGE

Anhang 1. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Begriff
Abs	absolut
AE	unerwünschtes Ereignis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomische therapeutische Chemikalie
BLQ	unterhalb des Quantifizierungsniveaus
BRÖTCHEN	Blutharnstoffstickstoff
CI	Konfidenzintervall
COVID 19	Coronavirus Krankheit 2019
CRF	Fallberichtsformular
DMC	Datenüberwachungsausschuss
E-Tagebuch	elektronisches Tagebuch
GM	geometrisches Mittel
GMC	geometrische mittlere Konzentration
GMFR	geometrischer mittlerer Faltenanstieg
GMR	geometrisches Mittelverhältnis
mittlere Greenwich-Zeit	geometrischer mittlerer Titer
ICD	Einverständniserklärung
IgG	Immunglobulin G
IRC	interner Prüfungsausschuss
IRR	Krankheitsquote
IWR	interaktive webbasierte Antwort
LLOQ	untere Bestimmungsgrenze
BESCHÄDIGEN	zufällig vermisst
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres Korpuskularvolumen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Tätigkeiten
N / A	unzutreffend
NAAT	Nukleinsäureamplifikationstest
PT	bevorzugte Bezeichnung
RBC	rote Blutkörperchen
RBD	Rezeptor-bindende Domäne
RCDC	umgekehrte kumulative Verteilungskurve
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	Reverse Transkription-Polymerase-Kettenreaktion
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SAFT	statistischer Analyseplan

Abkürzung	Begriff
SARS-CoV-2	schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2
SOC	Systemorganklasse
SOP	Standardverfahren
VE	Wirksamkeit des Impfstoffs
WBC	Weiße Blut Zelle
WER	Weltgesundheitsorganisation



Protokoll C4591001

A PHASE 1/2/3, PLACEBO-KONTROLLIERT, RANDOMISIERT, BEOBACHTER-BLIND, Dosisfindungsstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, IMMUNOGENITÄT UND WIRKSAMKEIT DES SARS-COV-2-RNA-IMPFSTOFFS KANDIDATEN GEGEN COVID-19 BEI GESUNDEN ERWACHSENEN

Statistischer Analyseplan
(SAFT)

Ausführung: 2

Datum: 30. Juli 2020

INHALTSVERZEICHNIS

LISTE DER TABELLEN

ANHÄNGE

1. VERSIONSVERLAUF

Tabelle 1. Zusammenfassung der Änderungen

Ausführung/ Datum	Zugehöriges Protokoll Änderung	Zusammenfassung und Begründung für Änderungen
1/ 20. Mai 2020	Protokolländerung 1, 13. Mai 2020	N / A
2/ 30. Juli 2020	Protokolländerung 5, 24. Juli 2020	Die in den Protokolländerungen 2 bis 5 vorgenommenen Änderungen wurden umgesetzt.

2. EINFÜHRUNG

Dieses SAP stellt die detaillierte Methodik für zusammenfassende und statistische Analysen der in Studie C4591001 gesammelten Daten bereit. Dieses Dokument kann die im Protokoll dargelegten Pläne ändern; Allerdings werden alle größeren Änderungen der primären Endpunktdefinition oder ihrer Analyse auch in einer Protokolländerung berücksichtigt.

2.1. Studienziele, Endpunkte und Schätzungen

Die Schätzungen für jedes primäre, sekundäre und tertiäre/exploratorische Ziel sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 unten beschrieben.

Bei den primären Sicherheitszielbewertungen werden fehlende E-Tagebuch-Daten nicht unterstellt. Fehlende AE-Daten werden gemäß den Sicherheitsregeln von Pfizer angerechnet. Weitere fehlende Informationen werden nicht in die Sicherheitsanalyse einbezogen.

Die Schätzungen zur Bewertung der Immunogenitätsziele basieren auf auswertbaren Populationen hinsichtlich der Immunogenität (sieheSektion 4zur Definition). Diese Schätzungen schätzen die Impfwirkung in einem hypothetischen Szenario ab, in dem die Teilnehmer die Studienpläne und Protokollanforderungen wie angewiesen befolgen. Fehlende Antikörperergebnisse werden nicht angerechnet. Immunogenitätsergebnisse, die unter dem LLOQ liegen, werden in der Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt; Dies kann angepasst werden, sobald zusätzliche Daten zu den Testeigenschaften verfügbar sind.

Die Schätzungen zur Bewertung der Wirksamkeitsziele basieren auf auswertbaren Wirksamkeitspopulationen (sieheSektion 4zur Definition). Diese Schätzungen schätzen die Impfwirkung in einem hypothetischen Szenario ab, in dem die Teilnehmer die Studienpläne und Protokollanforderungen wie angewiesen befolgen. Darüber hinaus wird VE anhand aller verfügbaren Wirksamkeitspopulationen analysiert. Fehlende Laborergebnisse werden nicht für die Primäranalyse berücksichtigt, die Imputation fehlender Daten für den Wirksamkeitsendpunkt kann jedoch als Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden.

Tabelle 2. Liste der primären und sekundären Ziele, Schätzungen und Endpunkte für Phase 1

Ziele	Schätzungen	Endpunkte
Primär:	**Primär:**	**Primär:**
Beschreibung der Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile prophylaktischer BNT162-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen nach 1 oder 2 Dosen	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten und über Sicherheitsdaten nach einer Impfung berichtet wurden, betrug der Prozentsatz der Teilnehmer, die Folgendes meldeten: • Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Unerwünschte Ereignisse (UE) von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis • Schwerwiegende Nebenwirkungen (SAEs) von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis	• Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) • Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) • AEs • SAEs
	Darüber hinaus beträgt der Anteil der Teilnehmer mit: • Abnormale hämatologische und chemische Laborwerte 1 und 7 Tage nach Dosis 1; und 7 Tage nach Dosis 2 • Einstufungsverschiebungen bei den hämatologischen und chemischen Laborbeurteilungen zwischen dem Ausgangswert und 1 und 7 Tagen nach Dosis 1; und vor Dosis 2 und 7 Tage nach Dosis 2	Hämatologische und chemische Laborparameter, detailliert im Protokoll, Abschnitt 10.2
Sekundär:	**Sekundär:**	**Sekundär:**
Beschreibung der Immunantworten, die durch prophylaktische BNT162-Impfstoffe bei gesunden Erwachsenen nach 1 oder 2 Dosen hervorgerufen werden	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbar). Teilnehmer) zu folgenden Zeitpunkten nach Erhalt der Studienintervention: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2	
	• Geometrische Mitteltiter (GMTs) zu jedem Zeitpunkt • Geometrischer mittlerer Faltenanstieg (GMFR) von vor der Impfung bis zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt danach Impfung • Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen	SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter
	• Geometrische mittlere Konzentrationen (GMCs) zu jedem Zeitpunkt • GMFR von vor der ersten Dosis der Studienintervention für jeden nachfolgenden Zeitpunkt • Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung erreichen	SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörperspiegel und Anti-RBD-bindende Antikörperspiegel

Tabelle 2. Liste der primären und sekundären Ziele, Schätzungen und Endpunkte für Phase 1

Ziele	Schätzungen	Endpunkte
	• Geometrisches Mittelverhältnis (GMR), geschätzt durch das Verhältnis des geometrischen Mittels der SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter zum geometrischen Mittel der SARS-CoV-2-bindenden Antikörperspiegel zu jedem Zeitpunkt	• SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter • SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörperspiegel • SARS-CoV-2-Anti-RBD-bindende Antikörperspiegel

Tisch 3. Liste der primären, sekundären und tertiären/explorativen Ziele, Schätzungen und Endpunkte für Phase 2/3

Ziele	Schätzungen	Endpunkte
Primäre Wirksamkeit		
Um die Wirksamkeit des prophylaktischen BNT162b2 gegen bestätigte zu bewerten COVID-19 bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbar). Teilnehmer) mindestens 7 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Follow-up basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigtem NAAT bei Teilnehmern mit Nr serologischer oder virologischer Nachweis (bis zu 7 Tage nach Erhalt der letzten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion
Um die Wirksamkeit des prophylaktischen BNT162b2 gegen bestätigte zu bewerten COVID-19 bei Teilnehmern mit und ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer), mindestens 7 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigtem NAAT
Primäre Sicherheit		
Definition des Sicherheitsprofils von prophylaktischem BNT162b2 indie ersten 360 Teilnehmer randomisiert (Phase 2)	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten und über Sicherheitsdaten nach einer Impfung berichtet wurden, betrug der Prozentsatz der Teilnehmer, die Folgendes meldeten: • Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • UE von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis • SUE von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis	• Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) • Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) • AEs • SAEs
Definition des Sicherheitsprofils von prophylaktischem BNT162b2 inalle Teilnehmer randomisiert in Phase 2/3	Bei Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten und über Sicherheitsdaten nach einer Impfung berichtet wurden, betrug der Prozentsatz der Teilnehmer, die Folgendes meldeten: • Lokale Reaktionen bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • Systemische Ereignisse bis zu 7 Tage nach jeder Dosis • UE von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis • SUE von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis	• AEs • SAEs • In einer Untergruppe von mindestens 6000 Teilnehmern: Ö Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) Ö Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen)

Tisch 3. Liste der primären, sekundären und tertiären/explorativen Ziele, Schätzungen und Endpunkte für Phase 2/3

Ziele	Schätzungen	Endpunkte
Sekundäre Wirksamkeit		
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes schweres COVID-19 bei Teilnehmern ohne vorherige Anzeichen einer Infektion Impfung	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbar). Teilnehmer) mindestens 7 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	Bestätigte schwere COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise auf eine frühere Erkrankung SARS-CoV-2-Infektion
Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigtes schweres COVID-19 bei Teilnehmern mit und ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbar). Teilnehmer) mindestens 7 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	Bestätigte schwere COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung
Um die Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigt zu beschreiben COVID-19 (gemäß den von der CDC definierten Symptomen) bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbar). Teilnehmer) mindestens 7 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Follow-up basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigtem NAAT bei Teilnehmern mit Nr serologischer oder virologischer Nachweis (bis zu 7 Tage nach Erhalt der letzten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion
Um die Wirksamkeit von prophylaktischem BNT162b2 gegen bestätigt zu beschreiben COVID-19 (gemäß den von der CDC definierten Symptomen) bei Teilnehmern mit und ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung	Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbar). Teilnehmer) mindestens 7 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention: 100 × (1 – IRR) [Verhältnis von aktivem Impfstoff zu Placebo]	COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigtem NAAT
Explorativ		
Um die Immunantwort im Laufe der Zeit auf prophylaktisches BNT162b2 und die Persistenz der Immunantwort bei Teilnehmern mit und ohne BNT162b2 zu bewerten serologischer oder virologischer Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor der Impfung	GMC/GMT, GMFR und Prozentsatz der Teilnehmer mit Titern über den/den definierten Schwellenwerten, zu Studienbeginn und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Abschluss der Impfung	• SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörperspiegel und/oder Anti-RBD-bindende Antikörperspiegel • SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter
Zur Bewertung der Immunantwort (Nicht-S) auf SARS-CoV-2 bei Teilnehmern mit und ohne bestätigtem COVID-19 während der Studie		• SARS-CoV-2 NVA-spezifischer Bindungsantikörper
Beschreibung der serologischen Reaktionen auf den BNT-Impfstoffkandidaten in folgenden Fällen: • Bestätigtes COVID-19 • Bestätigter schwerer COVID-19-Verlauf • SARS-CoV-2-Infektion ohne bestätigtes COVID-19		• SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörperspiegel und/oder Anti-RBD-bindende Antikörperspiegel • SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter • SARS-CoV-2 NVA-spezifischer Bindungsantikörper • SARS-CoV-2-Nachweis durch NAAT

2.2. Studiendesign

2.2.1. Gesamtkonzept

Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde Phase-1/2/3-Studie zur Dosisfindung, Auswahl von Impfstoffkandidaten und Wirksamkeit an gesunden Erwachsenen.

Die Studie besteht aus 2 Teilen. Phase 1: Ermittlung bevorzugter Impfstoffkandidaten und Dosisstufen; Phase 2/3: ein erweiterter Kohorten- und Wirksamkeitsteil. Diese Teile und der Fortschritt zwischen ihnen sind im Schema (Protokoll, Abschnitt 1.2) detailliert beschrieben.

In der Studie werden die Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität von zwei verschiedenen SARS-CoV-2-RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 sowie die Wirksamkeit eines Kandidaten bewertet:

- Als 2-Dosen-Schema (im Abstand von 21 Tagen);
- In verschiedenen Dosierungen in Phase 1;
- In 3 Altersgruppen (Phase 1: 18 bis 55 Jahre, 65 bis 85 Jahre; Phase 2/3: 18 bis 85 Jahre [stratifiziert als ≤55 oder >55 Jahre]).

Abhängig von den Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Verlauf dieser Studie oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, ist es möglich, dass Gruppen in Phase 1 mit der nächsthöheren Dosis begonnen werden, Gruppen jedoch möglicherweise nicht begonnen, Gruppen können vorzeitig beendet werden und/oder Gruppen können hinzugefügt werden, deren Dosis unter der niedrigsten angegebenen Dosis liegt oder zwischen der niedrigsten und der höchsten angegebenen Dosis liegt.

Die Studie ist beobachterblind, da das äußere Erscheinungsbild der Prüfimpfstoffkandidaten und des Placebos unterschiedlich sein kann. Der Teilnehmer, der Prüfarzt, der Studienkoordinator und andere Mitarbeiter vor Ort werden verblindet. Am Studienort sind nur die Spender/Verwalter entblindet.

Um eine schnelle Überprüfung der Daten in Echtzeit zu ermöglichen, werden die Mitarbeiter des Sponsors bei der Impfstoffzuteilung nicht blind seinfür die Teilnehmer der Phase 1 .

2.2.2. Phase 1

Jede Gruppe (Impfstoffkandidat/Dosisstufe/Altersgruppe) umfasst 15 Teilnehmer; 12 Teilnehmer erhalten nach dem Zufallsprinzip einen aktiven Impfstoff und 3 erhalten ein Placebo.

Für jeden Impfstoffkandidaten/jede Dosisstufe/Altersgruppe gilt Folgendes:

- Zusätzliche Sicherheitsbewertungen (siehe Protokoll, Abschnitt 8.2)
- Kontrollierte Einschreibung (nur für den ersten Kandidaten und/oder die untersuchte Dosisstufe erforderlich):
    - Am ersten Tag können nicht mehr als 5 Teilnehmer (4 aktive, 1 Placebo) geimpft werden

  - Die ersten 5 Teilnehmer müssen nach der Impfung mindestens 4 Stunden lang vom Personal vor Ort verblindet auf etwaige akute Reaktionen beobachtet werden
  - Die Impfung der übrigen Teilnehmer beginnt frühestens 24 Stunden nach Erhalt der Impfung des fünften Teilnehmers
- Anwendung von Stoppregeln
- IRC-Überprüfung der Sicherheitsdaten, um eine Eskalation auf die nächste Dosisstufe in der Altersgruppe der 18- bis 55-Jährigen zu bestimmen:
  - Die Eskalation zwischen den Dosisstufen basiert auf einer IRC-Überprüfung der Sicherheitsdaten dieser Studie und/oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) mindestens 7 Tage nach Dosis 1.
  - Beachten Sie, dass, da beide Kandidaten auf derselben RNA-Plattform basieren, eine Dosiserhöhung für den zweiten untersuchten Kandidaten darauf basieren kann, dass das Sicherheitsprofil des ersten untersuchten Kandidaten vom IRC bei derselben oder einer höheren Dosis als akzeptabel erachtet wird

Gruppen von Teilnehmern im Alter von 65 bis 85 Jahren werden erst gestartet, wenn das IRC die Sicherheitsdaten für die RNA-Plattform bei der gleichen oder einer höheren Dosisstufe in der Altersgruppe der 18- bis 55-Jährigen als akzeptabel erachtet hat.

In dieser Phase werden 13 Gruppen untersucht, was insgesamt 195 Teilnehmern entspricht.

Das IRC wird einen Impfstoffkandidaten auswählen, der in Phase 1 eine festgelegte Dosis pro Altersgruppe aufweist, basierend auf der Induktion einer Immunantwort nach Dosis 2, einschließlich neutralisierender Antikörper, die voraussichtlich mit einem Schutz gegen COVID-19 verbunden ist. für den Übergang in Phase 2/3.

2.2.3. Phase 2/3

Auf der Grundlage der Sicherheits- und/oder Immunogenitätsdaten, die im Laufe dieser Studie und/oder der in Deutschland durchgeführten BioNTech-Studie (BNT162-01) generiert wurden, wurde ein Impfstoffkandidat für den Übergang in Phase 2/3 ausgewählt. Die Teilnehmer dieser Phase sind 18 bis 85 Jahre alt und wie folgt geschichtet: 18 bis 55 Jahre oder 56 bis 85 Jahre. Es ist vorgesehen, dass mindestens 40 % der Teilnehmer der Altersgruppe der 56- bis 85-Jährigen angehören. Der Beginn jeder Altersschicht wird auf zufriedenstellenden Sicherheits- und Immunogenitätsdaten nach Dosis 2 der Altersgruppen 18 bis 55 Jahre und 65 bis 85 Jahre in Phase 1 basieren. Der für die Phase-2/3-Bewertung ausgewählte Impfstoffkandidat ist BNT162b2 in einer Dosis von 30 µg.

Phase 2/3 ist ereignisgesteuert. Unter der Annahme einer tatsächlichen VE-Rate von ≥60 % nach der letzten Dosis der Studienintervention wird ein Ziel von 164 primären Endpunktfällen von bestätigtem COVID-19 aufgrund von SARS-CoV-2 erreicht, die mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis auftreten Die Primärserie des Impfstoffkandidaten wird ausreichen, um mit hoher Wahrscheinlichkeit eine 90-prozentige Aussagekraft zu liefern, um auf eine echte VE >30 % schließen zu können. Die Gesamtzahl der in Phase 2/3 eingeschriebenen Teilnehmer kann variieren

abhängig von der Inzidenz von COVID-19 zum Zeitpunkt der Einschreibung, der tatsächlichen zugrunde liegenden VE und einem möglichen vorzeitigen Stopp wegen Wirksamkeit oder Sinnlosigkeit.

Unter der Annahme einer COVID-19-Anfallsrate von 1,0 % pro Jahr in der Placebogruppe, einer geschätzten nicht auswertbaren Rate von 20 % und einer 1:1-Randomisierung wird der für Phase 2/3 ausgewählte BNT162b2-Impfstoffkandidat voraussichtlich etwa 14.643 Impfstoffempfänger umfassen. Hierbei handelt es sich um die Anzahl der Teilnehmer, die ursprünglich für Phase 2/3 vorgesehen waren. Sie kann auf der Grundlage von Empfehlungen aus DMC-Analysen zur Fallhäufigkeit und dem Prozentsatz der Teilnehmer, die zu Studienbeginn seropositiv sind, angepasst werden. Abhängig von der Entwicklung der Pandemie ist es möglich, dass die COVID-19-Angriffsrate viel höher ist. In diesem Fall wäre mit einem schnelleren Anstieg zu rechnen, sodass der primäre Endpunkt der Studie viel früher bewertet werden kann.

Die ersten 360 eingeschriebenen Teilnehmer (180 für den aktiven Impfstoff und 180 für das Placebo) werden den „Phase 2“-Teil umfassen. Sicherheitsdaten bis 7 Tage nach Dosis 2 und Immunogenitätsdaten bis 1 Monat nach Dosis 2 von diesen 360 Teilnehmern werden vom nicht verblindeten Statistikteam analysiert, vom DMC überprüft und den zuständigen Aufsichtsbehörden zur Überprüfung vorgelegt. Die Einschreibung kann während dieses Zeitraums fortgesetzt werden und diese Teilnehmer würden in die Wirksamkeitsbewertung im „Phase 3“-Teil der Studie einbezogen.

Von den Teilnehmern wird eine Teilnahmedauer von maximal ca. 26 Monaten erwartet. Bei Teilnehmern, die in Phase-1-Dosierungsarmen eingeschrieben sind und in Phase 2/3 nicht evaluiert werden, kann die Dauer der Nachbeobachtungszeit kürzer sein.

3. ENDPUNKTE UND BASISVARIABLEN: DEFINITIONEN UND KONVENTIONEN

3.1. Primäre Endpunkte

3.1.1. Sicherheitsendpunkte

Für alle Teilnehmer in Phase 1 und eine Untergruppe von mindestens 6000 in Phase 2/3 randomisierten Teilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten und über Sicherheitsdaten nach jeder Impfung berichtet haben, sind unten die primären Sicherheitsendpunkte für lokale Reaktionen und systemische Reaktionen aufgeführt Veranstaltungen:

- Lokale Reaktionen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung) innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis in jeder Impfstoffgruppe.
- Systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit/Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder verschlimmerte Muskelschmerzen und neue oder verschlimmerte Gelenkschmerzen) innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis in jeder Impfstoffgruppe.
- UE von der Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis.
- SUE von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis.

3.1.1.1. Lokale Reaktionen

Die im E-Tagebuch bewerteten und berichteten lokalen Reaktionen sind Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle vom ersten bis zum siebten Tag nach jeder Dosis, wobei Tag 1 der Tag jeder Dosis ist. In diesem Abschnitt werden Ableitungen mit Details zur Beurteilung lokaler Reaktionen beschrieben: Vorhandensein, Schweregrad, Dauer und Tag des Auftretens.

Anwesenheit oder Abwesenheit

Für die Datenzusammenfassung des Vorliegens (Ja oder Nein) einer lokalen Reaktion im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 7 für jede Dosis, wobei Tag 1 der Tag jeder Dosis ist, sind die folgenden Variablen erforderlich, um die Anteile zu berechnen :

- Vorhandensein (ja oder nein) jeder schweren lokalen Reaktion/Grad 4 an jedem Tag und an jedem Tag (Tag 1 bis Tag 7);

- Vorhandensein (ja oder nein) jeder lokalen Reaktion nach maximalem Schweregrad an einem beliebigen Tag (Tag 1 bis Tag 7).

Für jede lokale Reaktion und jede lokale Reaktion an einem beliebigen Tag erläutert Tabelle 4 den Algorithmus zur Ableitung des Vorliegens einer Reaktion (ja oder nein) während des Intervalls von Tag 1 bis Tag 7, wobei Tag 1 der Tag jeder Dosis ist.

Tabelle 4. Abgeleitete Variablen für das Vorhandensein jeder einzelnen lokalen Reaktion innerhalb von 7 Tagen für jede Dosis

Variable[A]	Ja (1)	Nein (0)	Fehlen (.)
Vorhandensein jeder lokalen Reaktion.	Der Teilnehmer meldet die Reaktion an einem beliebigen Tag (Tag 1 bis) mit „Ja“. Tag 7).	Der Teilnehmer meldet die Reaktion an allen 7 Tagen (Tag 1 bis Tag 7) als „Nein“ oder als Kombination aus „Nein“ und Fehlen an allen 7 Tagen (Tag 1 bis Tag 7).	Der Teilnehmer meldet keine Daten für alle 7 Tage (Tag 1 bis Tag 7). Reaktion.
Vorliegen einer lokalen Reaktion.	Der Teilnehmer meldet jede lokale Reaktion an einem beliebigen Tag (Tag 1 bis Tag 7) als „Ja“.	Für alle 3 lokalen Reaktionen meldet der Teilnehmer an allen 7 Tagen (Tag 1 bis Tag 7) „Nein“ oder als Kombination aus „Nein“ und Fehlen an allen 7 Tagen (Tag 1 bis Tag 7).	Der Teilnehmer meldet keine Daten für alle drei lokalen Reaktionen an allen sieben Tagen (Tag 1 bis Tag 7).

A. Die Variablen werden für jede einzelne lokale Reaktion (Rötung, Schwellung und Schmerz an der Injektionsstelle) und für jede einzelne schwere lokale Reaktion im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 7 nach jeder Dosis abgeleitet.

Schweregrad und maximaler Schweregrad

Rötungen und Schwellungen werden in Messgeräteeinheiten (Bereich: 1 bis 21) gemessen und aufgezeichnet und dann während der Analyse in die Kategorien „nicht vorhanden“, „leicht“, „mäßig“ oder „stark“ eingeteilt

basierend auf der Bewertungsskala in Tabelle 5. Messgeräteeinheiten können nach folgender Formel in Zentimeter umgerechnet werden: 1 Messgeräteeinheit = 0,5 cm. Schmerzen an der Injektionsstelle werden vom Teilnehmer gemäß der Bewertungsskala in Tabelle 5 als nicht vorhanden, leicht, mäßig oder stark bewertet.

Tabelle 5. Bewertungsskala für lokale Reaktionen

	Leicht (1. Klasse)	**Mäßig (Note 2)**	**Schwer (3. Klasse)**	**Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)**
Schmerzen am Injektionsstelle	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität.	In Konflikt geraten mit Aktivität.	Verhindert täglich Aktivität.	Notaufnahme Besucher Krankenhausaufenthalt für starke Schmerzen.
Rötung	2,0 cm bis 5,0 cm (5 bis 10 Messgeräteeinheiten).	> 5,0 cm bis 10,0 cm (11 bis 20 Messgeräteeinheiten).	> 10 cm (≥21 Messungen Geräteeinheiten).	Nekrose bzw Peeling Dermatitis.
Schwellung	2,0 cm bis 5,0 cm (5 bis 10 Messgeräteeinheiten).	> 5,0 cm bis 10,0 cm (11 bis 20 Messgeräteeinheiten).	> 10 cm (≥21 Messungen Geräteeinheiten).	Nekrose.

Für jede für jede Dosis gemeldete lokale Reaktion wird der maximale Schweregrad für den Erfassungszeitraum des E-Tagebuchs (Tag 1 bis Tag 7, wobei Tag 1 der Tag jeder Dosis ist) wie folgt abgeleitet:

> maximaler Schweregrad = höchster Grad (maximaler Schweregrad) innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung (Tag 1 bis Tag 7) unter den Schweregraden, bei denen die Antworten im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 7 für mindestens 1 Tag weder „Nein“ lauten noch fehlen.

Dauer (erster bis letzter gemeldeter Tag)

Für Teilnehmer, bei denen lokale Reaktionen auftreten (oder solche mit einer abgeleiteten Reaktion, wie in Tabelle 5 beschrieben), wird die maximale Dauer (letzter Tag der Reaktion – erster Tag der Reaktion + 1) für jede Studienimpfung abgeleitet. Als Auflösung der Reaktion gilt der letzte Tag, an dem die Reaktion im E-Tagebuch aufgezeichnet wird, oder das Datum, an dem die Reaktion endet, wenn sie während des Aufzeichnungszeitraums im E-Tagebuch des Teilnehmers nicht behoben wird (im CRF erfasstes Enddatum), es sei denn, es wird eine Chronizität festgestellt . Wenn kein Enddatum bekannt ist, wird die Dauer als unbekannt betrachtet und auf „fehlend“ gesetzt. Wenn jedoch zum Zeitpunkt einer nachfolgenden Impfung eine Reaktion andauert, wäre das Enddatum/der Endtag für die andauernde Reaktion das Datum/der Tag, an dem der nächste Impfstoff verabreicht wird, der für die Berechnung der Dauer verwendet wird. Teilnehmer ohne gemeldete Reaktion haben keine Dauer.

Beginntag

Der Tag, an dem jede lokale Reaktion einsetzt, wird abgeleitet. Der Tag des Auftretens ist der erste Tag, an dem ein Schweregrad gemeldet wird.

Wenn Teilnehmer am Tag des Auftretens jeder lokalen Reaktion eine Änderung des Schweregrads der lokalen Reaktion melden, wird nur der erste Tag der Meldung dieser spezifischen lokalen Reaktion gezählt.

3.1.1.2. Systemische Ereignisse (systemische Ereignissymptome und Fieber)

Die im E-Tagebuch bewerteten und aufgezeichneten systemischen Ereignisse sind Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Müdigkeit/Müdigkeit, Schüttelfrost, neue oder sich verschlimmernde Muskelschmerzen und neue oder sich verschlimmernde Gelenkschmerzen von Tag 1 bis Tag 7, wobei Tag 1 der Tag ist jede Dosis. Die Ableitungen für systemische Ereignisse werden auf ähnliche Weise gehandhabt wie lokale Reaktionen für das Vorliegen eines Ereignisses, den Schweregrad, die Dauer und den Tag des Auftretens.

Die mit den systemischen Ereignissen verbundenen Variablen werden auf ähnliche Weise berechnet wie lokale Reaktionen (siehe).Abschnitt 3.1.1.1). Der maximale Temperaturbereich im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 7 wird den in Tabelle 7 beschriebenen Bereichen zur Zusammenfassung der maximalen Temperatur zugeordnet.

Die Symptome werden vom Teilnehmer gemäß der Bewertungsskala in Tabelle 6 als nicht vorhanden, leicht, mittelschwer oder schwer bewertet.

Tabelle 6. **Bewertungsskala für systemische Ereignisse**

	Leicht (1. Klasse)	Mäßig (Note 2)	Schwer (3. Klasse)	Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)
Erbrechen	1-2 mal rein 24 Stunden.	> 2 mal drin 24 Stunden.	Erfordert IV Flüssigkeitszufuhr.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für blutdrucksenkender Schock.
Durchfall	2 bis 3 weicher Stuhlgang in 24 Stunden.	4 bis 5 weicher Stuhlgang in 24 Stunden.	6 oder mehr lose Stuhlgang in 24 Stunden.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für schwerer Durchfall.
Kopfschmerzen	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität.	Einige Störungen mit Aktivität.	Verhindert täglich Routinetätigkeit.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für starke Kopfschmerzen.
Müdigkeit/Müdigkeit	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität.	Einige Störungen mit Aktivität.	Verhindert täglich Routinetätigkeit.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für starke Müdigkeit.
Schüttelfrost	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität.	Einige Störungen mit Aktivität.	Verhindert täglich Routinetätigkeit.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für starker Schüttelfrost.
Neu oder verschlechtert Muskelschmerzen	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität.	Einige Störungen mit Aktivität.	Verhindert täglich Routinetätigkeit.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für starke neue oder sich verschlimmernde Muskelschmerzen.
Neu oder verschlechtert Gelenkschmerzen	Kommt nicht in die Quere mit Aktivität.	Einige Störungen mit Aktivität.	Verhindert täglich Routinetätigkeit.	Besuch in der Notaufnahme oder Krankenhausaufenthalt für starke neue oder sich verschlimmernde Gelenkschmerzen.

Abkürzung: IV = intravenös.

Die orale Temperatur wird abends täglich für 7 Tage nach jeder Dosis (Tage 1 bis 7, wobei Tag 1 der Tag jeder Dosis ist) und zu jedem Zeitpunkt während der 7 Tage, an dem Fieber vermutet wird, gemessen. Fieber ist definiert als eine orale Temperatur von ≥38,0 °C (100,4 °F). Die höchste Temperatur für jeden Tag wird im E-Tagebuch aufgezeichnet. Die Temperatur wird gemessen und auf eine Dezimalstelle genau aufgezeichnet. In Grad Fahrenheit aufgezeichnete Temperaturen werden für die Berichterstellung programmgesteuert in Grad Celsius umgewandelt. Für die Analyse wird das Fieber gemäß Tabelle 7 unten in Bereiche eingeteilt.

Tabelle 7. Skala für Fieber

≥38,0°C bis 38,4°C (100,4°F bis 101,1°F)
> 38,4°C bis 38,9°C (101,2°F bis 102,0°F)
> 38,9°C bis 40,0°C (102,1°F bis 104,0°F)
> 40,0 °C (>104,0 °F)

Hinweis: Fieber ist definiert als eine Temperatur ≥38,0°C (≥100,4°F).

3.1.1.3. Verwendung von fiebersenkenden Medikamenten

Auch die Einnahme fiebersenkender Medikamente wird im E-Tagebuch von Tag 1 bis Tag 7 erfasst, wobei Tag 1 der Tag jeder Dosis ist. Für die Verwendung fiebersenkender Medikamente vom 1. bis zum 7. Tag nach jeder Dosis werden die folgenden Endpunkte und Variablen zur Analyse abgeleitet, wobei die gleichen Regeln wie für lokale Reaktionen gelten (sieheAbschnitt 3.1.1.1), wo anwendbar.

- Vorhandensein (ja oder nein) der Einnahme fiebersenkender Medikamente an jedem Tag (Tag 1 bis Tag 7);
- Vorhandensein (ja oder nein) der Einnahme von fiebersenkenden Medikamenten an einem beliebigen Tag (Tag 1 bis Tag 7);
- Dauer (erster bis letzter gemeldeter Tag) der Einnahme fiebersenkender Medikamente;
- Beginn der Einnahme fiebersenkender Medikamente.

Die Einnahme fiebersenkender Medikamente wird zusammengefasst und in die Übersichtstabellen zu systemischen Ereignissen aufgenommen, gilt aber nicht als systemisches Ereignis.

3.1.1.4. Nebenwirkungen

UE werden vom Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung bis 1 Monat nach der letzten Dosis bewertet.

Der primäre Endpunkt „UEs von Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis“ und andere UE-Endpunkte werden nach SOC und PT auf Teilnehmerebene zusammengefasst.

Dieser primäre Endpunkt wird durch Zusammenfassungen und Auflistungen verwandter UE, schwerer UE und unmittelbarer UE (innerhalb der ersten 30 Minuten nach jeder Dosis) gestützt.

Die AE-Berichterstattung basiert auf dem spezifischen Berichtszeitraum. Es werden Standardalgorithmen zur Behandlung fehlender AE-Daten angewendet, wie in den Standardregeln für Pfizer-Impfstoffdaten beschrieben.

Nur für Phase 2/3 wird ein dreistufiger Ansatz zur Zusammenfassung von Nebenwirkungen verwendet. Bei diesem Ansatz werden UE in eine von drei Stufen eingeteilt. Für verschiedene Ebenen werden unterschiedliche Analysen durchgeführt:

- Ereignisse der Stufe 1: Hierbei handelt es sich um vorab festgelegte Ereignisse von klinischer Bedeutung, die in einer Liste im Sicherheitsüberprüfungsplan des Produkts aufgeführt sind.
- Ereignisse der Stufe 2: Hierbei handelt es sich um Ereignisse, die nicht zur Stufe 1 gehören, aber als „relativ häufig“ gelten. Ein MedDRA-PT wird als Ereignis der Stufe 2 definiert, wenn in mindestens einer Impfstoffgruppe mindestens 1 % der Teilnehmer mit dem AE-Begriff anwesend sind.
- Ereignisse der Stufe 3: Hierbei handelt es sich um Ereignisse, die weder zur Stufe 1 noch zur Stufe 2 gehören.

3.1.1.5. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SAEs werden ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung des Teilnehmers bis etwa 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienintervention erfasst (Besuch 8 für Teilnehmer der Phase 1 und Besuch 4 für Teilnehmer der Phase 2/3).

Der Sicherheitsendpunkt „SAEs von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis“ wird auf Teilnehmerebene nach SOC und PT zusammengefasst.

3.1.1.6. Laborparameter für Hämatologie und Chemie (nur für Phase 1)

Für Teilnehmer an Phase 1 sind unten die zusätzlichen primären Sicherheitsendpunkte aufgeführt:

- Abnormale hämatologische und chemische Laborwerte 1 und 7 Tage nach Dosis 1; und 7 Tage nach Dosis 2.
- Einstufungsverschiebungen bei den hämatologischen und chemischen Laborbeurteilungen zwischen dem Ausgangswert und 1 und 7 Tagen nach Dosis 1; und vor Dosis 2 und 7 Tage nach Dosis 2.

Die folgenden Sicherheitslabortests werden zu den im Protokoll, Abschnitt 1.3 (Tätigkeitsplan) festgelegten Zeiten durchgeführt. Zu diesen Proben können aufgrund der Analysemethode oder der Art des vom klinischen Labor verwendeten Analysegeräts oder aufgrund von berechneten Werten zusätzliche Laborergebnisse gemeldet werden. Diese zusätzlichen Tests würden keine zusätzliche Blutentnahme erfordern. Außerplanmäßige klinische Labormessungen können jederzeit während der Studie durchgeführt werden, um etwaige Sicherheitsprobleme zu beurteilen.

Hämatologie	**Chemie**
Hämoglobin	BUN und Kreatinin
Hämatokrit	AST, ALT
RBC-Anzahl	Gesamt-Bilirubin
MCV	Alkalische Phosphatase
MCH	
MCHC	
Thrombozytenzahl	
WBC-Anzahl	
Gesamtzahl der Neutrophilen	
(Abs) Eosinophile (Abs)	
Monozyten (Abs)	
Basophile (Abs)	
Lymphozyten (Abs)	

Klinisch signifikante abnormale Laborbefunde sollten im AE CRF gemäß der folgenden Bewertungsskala erfasst werden (Tabelle 8). Darüber hinaus richtet sich das Hauptkriterium für Anomalien nach den Sicherheitsregeln von Pfizer.

Tabelle 8. Bewertungsskala für Laboranomalien

Hämatologie	**Leicht (1. Klasse)**	**Mäßig (Note 2)**	**Schwer (3. Klasse)**	**Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)**
Hämoglobin (Weiblich) – g/dL	11,0 – 12,0	9.5 – 10.9	8,0 – 9,4	<8,0
Hämoglobin (Männlich) – g/dL	12.5 – 13.5	10.5 – 12.4	8.5 – 10.4	<8,5
WBC-Anstieg - Zellen/mm^3	10.800 – 15.000	15.001 – 20.000	20.001 – 25.000	> 25.000
WBC-Abnahme - Zellen/mm^3	2500 – 3500	1500 – 2499	1000 – 1499	<1000
Lymphozyten Abnahme – Zellen/mm^3	750 – 1000	500 – 749	250 – 499	<250
Neutrophile nehmen ab - Zellen/mm^3	1500 – 2000	1000 – 1499	500 – 999	<500
Eosinophile - Zellen/mm^3	650 – 1500	1501 – 5000	> 5000	Hypereosinophil
Blutplättchen verringert - Zellen/mm^3	125.000 – 140.000	100.000 – 124.000	25.000 – 99.000	<25.000
Chemie	**Mild (Grad 1)**	**Mäßig (Note 2)**	**Schwer (3. Klasse)**	**Potenziell Leben Bedrohlich (Klasse 4)**
BUN – mg/dL	23 – 26	27 – 31	> 31	Erfordert eine Dialyse
Kreatinin – mg/dL	1,5 – 1,7	1,8 – 2,0	2.1 – 2.5	> 2,5 oder erfordert eine Dialyse
Alkalisches Phosphat - um den Faktor erhöhen	1,1 – 2,0 × ULN	2,1 – 3,0 × ULN	3,1 – 10 × ULN	> 10 × ULN
Leberfunktionstests – ALT, AST um den Faktor erhöhen	1,1 – 2,5 × ULN	2,6 – 5,0 × ULN	5,1 – 10 × ULN	> 10 × ULN

Tabelle 8. Bewertungsskala für Laboranomalien

Bilirubin – wann begleitet durch jede Erhöhung des Leberfunktionstests – Erhöhung um den Faktor	1,1 – 1,25 × ULN	1,26 – 1,5 × ULN	1,51 – 1,75 × ULN	> 1,75 × ULN
Bilirubin – wann Leberfunktionstest ist normal – Erhöhung um Faktor	1,1 – 1,5 × ULN	1,6 – 2,0 × ULN	2,0 – 3,0 × ULN	> 3,0 × ULN

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; BUN = Blut-Harnstoff-Stickstoff; ULN = Obergrenze des Normalwerts; WBC = weiße Blutkörperchen.

3.1.2. Endpunkte der Impfstoffwirksamkeit (nur für Phase 2/3)

- COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf zentrallaboratorisch oder lokal bestätigter NAAT bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise (bis zu 7 Tage nach Erhalt der letzten Dosis) einer früheren SARS-CoV-2-Infektion

- COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf Zentrallabor oder lokal bestätigtem NAAT

3.2. Sekundäre Endpunkte

3.2.1. Immunogenitätsendpunkte (nur für Phase 1)

Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer), zu folgenden Zeitpunkten nach Erhalt der Studienintervention:

- 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2

Nachfolgend sind die sekundären Immunogenitätsendpunkte für Phase 1 aufgeführt:

- SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter.

- SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörperspiegel.

- SARS-CoV-2-Anti-RBD-bindende Antikörperspiegel.

3.2.1.1. Serumneutralisierende Titer

Titer über dem LLOQ gelten als genau und ihre quantifizierten Werte werden angegeben. Werte unterhalb des LLOQ, bezeichnet als BLQ, werden zur Analyse auf 0,5 × LLOQ eingestellt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden. LLOQ-Ergebnisse werden in die Analysespezifikation aufgenommen, sobald sie verfügbar sind.

3.2.1.2. IgG-Konzentrationen

Die Ergebnisse werden als IgG-Konzentrationen angegeben. IgG-Konzentrationen über dem LLOQ gelten als genau und ihre quantifizierten Werte werden angegeben. Werte unterhalb des LLOQ,

wird als BLQ bezeichnet und für die Analyse auf 0,5 × LLOQ eingestellt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden. LLOQ-Ergebnisse werden in die Analysespezifikation aufgenommen, sobald sie verfügbar sind.

Zur Unterstützung der sekundären Immunogenitätsendpunkte werden die GMTs oder Konzentrationen zu allen Zeitpunkten, die GMFR von vor der Impfung bis zu jedem folgenden Zeitpunkt nach der Impfung und der Anteil der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg von vor der Impfung bis zu jedem folgenden Zeitpunkt nach der Impfung erreichen, berücksichtigt berechnet und nach Impfstoffgruppe zusammengefasst.

3.2.2. Endpunkte der Impfstoffwirksamkeit (nur für Phase 2/3)

- Bestätigte schwere COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion
- Bestätigte schwere COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung
- Gemäß den von der CDC definierten Symptomen beträgt die COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Follow-up basierend auf zentrallabor- oder lokal bestätigter NAAT bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Beweise (bis zu 7 Tage nach Erhalt der letzten Dosis). zurückliegende SARS-CoV-2-Infektion
- Gemäß den von der CDC definierten Symptomen, COVID-19-Inzidenz pro 1.000 Personenjahre Nachbeobachtung, basierend auf im Zentrallabor oder lokal bestätigtem NAAT

3.3. Explorative Endpunkte

3.3.1. Immunogenitätsendpunkte (nur für Phase 2/3)

Bei Teilnehmern, die die wichtigsten Protokollkriterien erfüllen (auswertbare Teilnehmer), zu folgenden Zeitpunkten nach Erhalt der Studienintervention:

- Ausgangswert und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Abschluss der Impfung

Nachfolgend sind die explorativen Immunogenitätsendpunkte für Phase 2/3 aufgeführt:

- SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter.
- SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörperspiegel und/oder SARS-CoV-2-Anti-RBD-bindende Antikörperspiegel.
- SARS-CoV-2 NVA-spezifischer Bindungsantikörper.
- SARS-CoV-2-Nachweis durch NAAT.

3.4. Grundlinie und andere Variablen

Messungen oder Proben, die vor Dosis 1 gesammelt wurden, gelten als Basisdaten für die Bewertungen.

3.4.1. Demografie, Krankengeschichte und körperliche Untersuchung

Die demografischen Variablen sind Alter bei Dosis 1 (in Jahren), Geschlecht (männlich oder weiblich), Rasse (Schwarzer/ Afroamerikaner, Indianer oder Alaskaner, Asiate, hawaiianischer Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner, Weiße) und ethnische Zugehörigkeit (hispanisch/amerikanisch). Latino, nicht-hispanisch/nicht-lateinamerikanisch, nicht gemeldet). In Fällen, in denen mehr als eine Kategorie für das Rennen ausgewählt wird, wird der Teilnehmer für die Analyse in der Kategorie „gemischtrassig“ gezählt.

Das Alter zum Zeitpunkt der Impfung (in Jahren) wird anhand des Geburtstags des Teilnehmers abgeleitet. Liegt der Impftag beispielsweise 1 Tag vor dem 19. Geburtstag des Teilnehmers, gilt der Teilnehmer als 18 Jahre alt. Für Teilnehmer, die randomisiert, aber nicht geimpft wurden, wird für die Altersberechnung das Randomisierungsdatum anstelle des Impfdatums bei Dosis 1 verwendet. Fehlt auch das Randomisierungsdatum, wird für die Altersberechnung das Datum der Einwilligung nach Aufklärung herangezogen.

Die Krankengeschichte wird gemäß MedDRA kategorisiert.

In Phase 1 wird eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Es werden alle klinisch signifikanten Anomalien in den folgenden Körpersystemen bewertet: allgemeines Erscheinungsbild; Haut; Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals; Herz; Lunge; Abdomen; Bewegungsapparat; Extremitäten; neurologisch; und Lymphknoten. Klinisch signifikante abnormale Ergebnisse werden im CRF aufgezeichnet.

Für Phase 2/3: Wenn die klinische Beurteilung ergibt, dass eine körperliche Untersuchung erforderlich ist, um den Teilnehmer umfassend zu beurteilen, wird eine körperliche Untersuchung durchgeführt und alle Befunde in den Quelldokumenten aufgezeichnet und, sofern sie klinisch bedeutsam sind, in der Krankengeschichte erfasst CRF.

3.4.2. Ausfüllen des E-Tagebuchs

Für alle Teilnehmer in Phase 1 und eine Untergruppe von mindestens 6000 in Phase 2/3 gilt ein E-Tagebuch als übermittelt, wenn für einen Tag Daten zu lokalen Reaktionen, systemischen Ereignissen oder der Einnahme fiebersenkender Medikamente vorliegen. Fehlen für alle 7 Tage nach der Impfung sämtliche Daten zu allen Punkten des E-Tagebuchs, gilt das E-Tagebuch als nicht übermittelt. Ein E-Tagebuch gilt als abgeschlossen, wenn alle erwarteten Daten für alle 7 Tage verfügbar sind (dh nicht fehlen). Andernfalls gilt das E-Tagebuch als unvollständig. Für einen bestimmten Tag gilt ein E-Tagebuch als vollständig, wenn alle erwarteten Daten verfügbar sind.

3.4.3. Vorherige/begleitende Impfungen und begleitende Medikamente

Folgende Begleitmedikamente und Impfungen werden im CRF erfasst:

- Alle Impfungen wurden ab 28 Tagen vor der Studieneinschreibung bis zum 6-monatigen Nachuntersuchungsbesuch erhalten (Besuch 8 für Teilnehmer der Phase 1 und Besuch 4 für Teilnehmer der Phase 2/3).
- Die im Protokoll, Abschnitt 6.5.1, aufgeführten verbotenen Medikamente werden aufgezeichnet, einschließlich Start- und Enddatum, Name des Medikaments, Dosis, Einheit, Verabreichungsweg und Häufigkeit.

- Darüber hinaus werden für Teilnehmer, die in Phase 1 eingeschrieben sind, alle aktuellen Medikamente zu Studienbeginn aufgezeichnet, einschließlich Startdatum, Name des Medikaments, Dosis, Einheit, Verabreichungsweg und Häufigkeit.

3.5. Sicherheitsendpunkte

Lokale Reaktionen, systemische Ereignisse, UE und SAEs wurden oben in den primären Sicherheitsendpunkten beschrieben.

4. ANALYSE-SETS (POPULATIONEN FÜR DIE ANALYSE)

Die Daten aller Teilnehmer werden ausgewertet, um festzustellen, ob die Teilnehmer die Kriterien für die Aufnahme in jede Analysepopulation erfüllen, bevor die Datenbank entblindet und freigegeben wird. Die Klassifizierungen werden gemäß SOPs dokumentiert.

Bevölkerung	Beschreibung
Eingeschrieben	Alle Teilnehmer, die über einen unterschriebenen ICD verfügen.
Zufällig	Alle Teilnehmer, denen im IWR-System eine Randomisierungsnummer zugewiesen wird.
Dosis 1 auswertbar Immunogenität	Nur für Phase 1: Alle teilnahmeberechtigten randomisierten Teilnehmer, die den Impfstoff erhalten, dem sie zufällig bei der ersten Dosis zugewiesen wurden, haben 21 Tage nach Dosis 1 mindestens ein gültiges und eindeutiges Immunogenitätsergebnis und haben innerhalb eines angemessenen Zeitfensters nach Dosis 1 eine Blutentnahme (entspricht dem Besuchsfenster, d. h. innerhalb von 19–23 Tagen nach Dosis 1) und weist laut Feststellung des Arztes keine weiteren größeren Protokollabweichungen auf.
Dosis 2 auswertbar Immunogenität	Alle teilnahmeberechtigten randomisierten Teilnehmer, die innerhalb des vordefinierten Zeitfensters (innerhalb von 19–42 Tagen nach Dosis 1) zwei Dosen des ihnen zufällig zugewiesenen Impfstoffs erhalten, nach Dosis 2 mindestens ein gültiges und eindeutiges Immunogenitätsergebnis haben und innerhalb von zwei Monaten eine Blutentnahme durchführen lassen ein geeignetes Zeitfenster nach Dosis 2 (innerhalb von 6–8 Tagen nach Dosis 2 für Phase 1 und innerhalb von 28–42 Tagen nach Dosis 2 für Phase 2/3) und es liegen keine weiteren größeren Protokollabweichungen vor, wie vom Arzt festgestellt.
Dosis 1, alles verfügbar Immunogenität	Alle Teilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention mit mindestens 1 gültigen und eindeutigen Immunogenitätsergebnis nach Dosis 1, aber vor Dosis 2 erhalten.
Dosis 2, alles verfügbar Immunogenität	Alle Teilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention mit mindestens 1 gültigen und eindeutigen Immunogenitätsergebnis nach Dosis 2 erhalten.
Bewertbare Wirksamkeit	Alle berechtigten randomisierten Teilnehmer, die alle Impfungen innerhalb des vordefinierten Zeitfensters (innerhalb von 19–42 Tagen nach Dosis 1) randomisiert erhalten, die Wirksamkeitsbewertung nach der letzten Dosis der Studienintervention erhalten haben und keine weiteren wesentlichen Protokollabweichungen aufweisen, wie durch festgestellt der Kliniker. Bei einer größeren Protokollabweichung wird ein Teilnehmer ab dem Datum, an dem sie auftritt, bis zur verbleibenden Nachbeobachtung des Teilnehmers aus der auswertbaren Wirksamkeitspopulation ausgeschlossen.

Bevölkerung	Beschreibung
Allverfügbare Wirksamkeit	1. Alle teilnahmeberechtigten, randomisierten Teilnehmer, die mindestens eine Impfung erhalten und zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Dosis 1 die Wirksamkeitsbewertung erhalten haben. 2. Alle teilnahmeberechtigten randomisierten Teilnehmer, die 2 Impfdosen abgeschlossen haben und die Wirksamkeitsbewertung zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Dosis 2 haben.
Sicherheit	Alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten.

Die wichtigsten Protokollabweichungen werden vom medizinischen Monitor festgestellt. Eine wesentliche Protokollabweichung ist eine Protokollabweichung, die nach Ansicht des Klinikers des Sponsors die Beurteilung der Immunogenität/Wirksamkeit wesentlich beeinflussen würde, z. B. wenn der Teilnehmer einen verbotenen Impfstoff oder ein Medikament erhält, das die Immunantwort beeinflussen könnte, oder ein Medikationsfehler mit vermuteter Abnahme Wirksamkeit des Impfstoffs. Der Kliniker des Sponsors wird die Teilnehmer mit größeren Protokollabweichungen identifizieren, bevor eine unverblindete Analyse in Phase 2/3 durchgeführt wird.

Für Immunogenitätsanalysen werden sowohl auswertbare als auch alle verfügbaren Populationen verwendet.

5. ALLGEMEINE METHODIK UND KONVENTIONEN

Um eine schnelle Überprüfung der Daten in Echtzeit zu ermöglichen, werden die Mitarbeiter des Sponsors für die Untersuchung der Interventionszuweisung entblindetfür die Teilnehmer der Phase 1 . Der Großteil des Sponsorpersonals wird für die Studieninterventionszuteilung in Phase 2/3 blind sein. Das gesamte Labortestpersonal, das serologische Tests durchführt, bleibt für die während der gesamten Studie zugewiesenen/erhaltenen Studieninterventionen blind. Weitere Details finden Sie im Protokoll, Abschnitt 6.3. Der Zeitpunkt für statistische Analysen ist in angegebenAbschnitt 7.

5.1. Hypothesen und Entscheidungsregeln

5.1.1. Hypothese der Impfstoffwirksamkeit

Phase 2/3 der Studie hat zwei primäre Wirksamkeitsendpunkte zur Bewertung von VE, das als VE = 100 × (1 – IRR) definiert ist. Der IRR wird als Verhältnis der ersten bestätigten COVID-19-Erkrankungsrate in der Impfstoffgruppe zur entsprechenden Krankheitsrate in der Placebogruppe berechnet (Einzelheiten zur Berechnung von IRR und VE finden Sie in Anhang 3). Die Beurteilung von VE basiert auf A-posteriori-Wahrscheinlichkeiten von VE_1> 30 % und VE_2> 30 % verwenden Beta-Binomial-Modelle. VE_1stellt VE für prophylaktisches BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19 bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung dar, und VE_2stellt VE für die Prophylaxe von BNT162b2 gegen bestätigtes COVID-19 bei allen Teilnehmern nach der Impfung dar.

Bei Teilnehmern mit mehreren bestätigten Fällen trägt nur der erste Fall zur VE-Berechnung für jede Hypothese bei. VE_1und VE_2werden nacheinander ausgewertet, um den Gesamtfehler vom Typ I auf das gewünschte Niveau von 2,5 % zu kontrollieren. VE wird nachgewiesen, wenn ausreichende Beweise (hohe A-Posteriori-Wahrscheinlichkeit) dafür vorliegen, dass eine VE vorliegt$_1$>30 % oder beide VE_1und VE_2liegen bei >30 %.

Die Bewertung für die Primäranalyse basiert auf der A-posteriori-Wahrscheinlichkeit unter Verwendung eines Beta-Binomialmodells (Einzelheiten siehe Anhang 2).

5.1.2. Probengröße

Phase 1 umfasst 15 Teilnehmer (Randomisierungsverhältnis von 4:1, sodass 12 einen aktiven Impfstoff und 3 ein Placebo erhalten) pro Gruppe; Es werden 13 Impfstoffgruppen untersucht, was insgesamt 195 Teilnehmern entspricht.

Für Phase 2/3 werden unter der Annahme einer tatsächlichen VE von 60 % nach der letzten Dosis der Studienintervention insgesamt etwa 164 erste bestätigte COVID-19-Erkrankungsfälle eine Aussagekraft von etwa 90 % liefern. Dies würde mit 11.714 auswertbaren Teilnehmern pro Gruppe oder 14.643 im Verhältnis 1:1 mit Placebo randomisierten Impfstoffempfängern bei einer Gesamtstichprobengröße von 29.286 erreicht, basierend auf der Annahme einer Krankheitsrate von 1,0 % pro Jahr in der Placebogruppe 20 % der Teilnehmer waren nicht auswertbar oder hatten serologische Hinweise auf eine frühere Infektion mit SARS-CoV-2, was sie möglicherweise immun gegen eine weitere Infektion macht. Abhängig von der Entwicklung der Pandemie ist es möglich, dass die COVID-19-Angriffsrate viel höher ist. In diesem Fall wäre mit einem schnelleren Anstieg zu rechnen, sodass der primäre Endpunkt der Studie viel früher bewertet werden kann. Die Gesamtzahl der in Phase 2/3 eingeschriebenen Teilnehmer kann je nach der Inzidenz von COVID-19 zum Zeitpunkt der Einschreibung, der tatsächlichen zugrunde liegenden VE und einem möglichen vorzeitigen Abbruch aus Wirksamkeits- oder Sinnlosigkeitsgründen variieren.

Für Sicherheitsergebnisse zeigt Tabelle 9 die Wahrscheinlichkeit, bei einer bestimmten tatsächlichen Ereignisrate eines bestimmten UE für verschiedene Stichprobengrößen mindestens 1 UE zu beobachten. Wenn beispielsweise die tatsächliche UE-Rate 10 % beträgt und 12 Teilnehmer in einer Impfgruppe sind, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 72 %, dass mindestens 1 UE beobachtet wird.

Tabelle 9. **Wahrscheinlichkeit der Beobachtung von mindestens 1 AE durch angenommene wahre Ereignisraten mit unterschiedlichen Stichprobengrößen**

Angenommen, wahr Ereignisrate von ein AE	N=12	N=45	N=180	N=3000	N=6000	N=9000	N=15000
0,01 %	0,00	0,00	0,02	0,26	0,45	0,59	0,78
0,02 %	0,00	0,01	0,04	0,45	0,70	0,83	0,95
0,04 %	0,00	0,02	0,07	0,70	0,91	0,97	> 0,99
0,06 %	0,01	0,03	0,10	0,83	0,97	0,99	> 0,99
0,08 %	0,01	0,04	0,13	0,91	0,99	0,99	> 0,99
0,10 %	0,01	0,04	0,16	0,95	0,99	0,99	> 0,99
0,15 %	0,02	0,07	0,24	0,99	0,99	> 0,99	> 0,99
0,20 %	0,02	0,09	0,30	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
0,25 %	0,03	0,11	0,36	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
0,30 %	0,04	0,13	0,42	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
0,35 %	0,04	0,15	0,47	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
0,50 %	0,06	0,20	0,59	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
1,00 %	0,11	0,36	0,84	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
2,00 %	0,22	0,60	0,97	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
3,00 %	0,31	0,75	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99

Tabelle 9. **Wahrscheinlichkeit der Beobachtung von mindestens 1 AE durch angenommene wahre Ereignisraten mit unterschiedlichen Stichprobengrößen**

Angenommen, wahr Ereignisrate von ein AE	N=12	N=45	N=180	N=3000	N=6000	N=9000	N=15000
5,00 %	0,46	0,90	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
7,00 %	0,58	0,96	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99
10,00 %	0,72	0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99

5.1.3. Überlegungen zur Vielfalt

Für Phase 1 gibt es keine Hypothesenprüfung. Für Phase 2/3 wird bei der Zwischen- und Endanalyse ein Bayes'scher Ansatz für den primären Wirksamkeitsendpunkt angewendet. Die Grenzen für die Angabe der Wirksamkeit bei Zwischenanalysen und die Erfolgskriterien für die Endanalyse werden entsprechend angepasst, um den Typ-I-Fehler bei 0,025 zu kontrollieren (Tabelle 12).

5.2. Allgemeine Methoden

Zeitpunkte für lokale Reaktionen und systemische Ereignisse beziehen sich auf Daten innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis. Sofern nicht anders angegeben, werden die KIs für alle Endpunkte in der statistischen Analyse zweiseitig auf dem 95-%-Niveau dargestellt.

5.2.1. Analysen für Binärdaten

Beschreibende Statistiken für kategoriale Variablen (z. B. Proportionen) sind der Prozentsatz (%), der Zähler (n) und der Nenner (N), die bei der Prozentberechnung verwendet werden, sowie ggf. die 95 %-KIs.

Das genaue 95 %-KI für binäre Endpunkte für jede Gruppe wird mithilfe von berechnet F-Verteilung (Clopper-Pearson).[1] Das 95 %-KI für die Differenz zwischen den Gruppen für binäre Endpunkte wird mithilfe der Miettinen- und Nurminen-Methode berechnet.[2]

Nur für Phase 2/3 wird der dreistufige Ansatz zur Zusammenfassung von UEs verwendet. Sowohl für Tier-1-Ereignisse (sofern während der Studie welche identifiziert werden) als auch für Tier-2-Ereignisse wird ein 95 %-KI für den Unterschied zwischen den Gruppen in den Anteilen auf der Grundlage der Miettinen und Nurminen berechnet[2] Methode. Darüber hinaus werden für Ereignisse der Stufe 1 (falls vorhanden) auch die asymptotischen p-Werte für die Differenz der Anteile dargestellt, basierend auf derselben Teststatistik und unter der Annahme, dass die Teststatistik asymptotisch normalverteilt ist. Für Tier-3-Veranstaltungen werden Anzahl und Prozentsätze für jede Impfstoffgruppe angegeben.

Für VE-Primärendpunkte wird auch ein Bayesianisches Beta-Binomialmodell mit einem minimal aussagekräftigen Prior verwendet (siehe Anhang 2).

5.2.2. Analysen für kontinuierliche Daten

Sofern nicht anders angegeben, sind deskriptive Statistiken für kontinuierliche Variablen n, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum.

5.2.2.1. Geometrische Mittel

Für Immunogenitätsergebnisse der SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter werden die GMTs zusammen mit den zugehörigen 95 %-KIs berechnet. Die GMTs werden als Mittelwert der Testergebnisse nach Durchführung der Logarithmustransformation und anschließender Potenzierung des Mittelwerts berechnet, um die Ergebnisse auf der ursprünglichen Skala auszudrücken. Zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle werden durch logarithmische Transformationen der Titer, Berechnen des 95 %-Konfidenzintervalls unter Bezugnahme auf die Student-t-Verteilung und anschließendes Potenzieren der Konfidenzgrenzen erhalten. In ähnlicher Weise werden GMCs und 95 %-KIs für die Konzentrationen von SARS-CoV-2-Anti-S1-bindenden Antikörpern und Anti-RBD-bindenden Antikörpern berechnet.

5.2.2.2. Geometrische Mittelfaltenanstiege

GMFRs werden als das Ergebnis nach der Impfung dividiert durch das Ergebnis vor der Impfung definiert. GMFRs sind auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten zu beiden Zeitpunkten beschränkt.

GMFRs werden als Mittelwert der Differenz der logarithmisch transformierten Neutralisationstiter oder Antikörperspiegel (späteres Ergebnis minus früheres Ergebnis) und Potenzierung des Mittelwerts berechnet. Die zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle werden durch die Konstruktion von Konfidenzintervallen unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die Mittelwertdifferenz auf der natürlichen Logarithmusskala und Potenzieren der Konfidenzgrenzen ermittelt.

5.2.2.3. Geometrische Mittelverhältnisse

Für SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter und SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörperspiegel und Anti-RBD-bindende Antikörperspiegel werden die GMRs zusammen mit den zugehörigen 95 %-KIs bereitgestellt.

GMRs sind auf Teilnehmer beschränkt, bei denen zu jedem Zeitpunkt Werte sowohl für SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter als auch für SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörper/SARS-CoV-2-Anti-RBD-bindende Antikörper nicht fehlen. Der GMR wird als Mittelwert der Differenz logarithmisch transformierter Testergebnisse (z. B. SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter minus SARS-CoV-2-Anti-S1-bindender Antikörper für jeden Teilnehmer) und Potenzierung des Mittelwerts berechnet. Zweiseitige KIs werden durch Berechnung der KIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse und Potenzierung der Konfidenzgrenzen erhalten.

5.2.2.4. Geometrische mittlere Faltenanstiegsverhältnisse

Die Verhältnisse von GMFR A zu GMFR B und GMFR A zu GMFR C können untersucht werden, wobei GMFR A der GM des Verhältnisses des SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiters zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Titer zu diesem Zeitpunkt ist Zeitpunkt vor der Impfung, GMFR B ist der GM des Verhältnisses des SARS-CoV-2-Anti-S1-bindenden Antikörperspiegels zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Antikörperspiegel zum Zeitpunkt vor der Impfung und GMFR C ist der GM von das Verhältnis des SARS-CoV-2-Anti-RBD-bindenden Antikörperspiegels zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Antikörperspiegel zum Zeitpunkt vor der Impfung.

5.2.2.5. Kumulative Verteilungskurven umkehren

Empirische RCDCs zeichnen für alle beobachteten Testwerte die Anteile der Teilnehmer mit Werten auf, die einem bestimmten Testwert entsprechen oder diesen überschreiten, im Vergleich zum angegebenen Testwert. Datenpunkte werden durch eine Schrittfunktion mit Datenpunkten auf der linken Seite des Schritts verbunden.

5.3. Methoden zur Verwaltung fehlender Daten

Für Endpunkte werden die fehlenden Datenverarbeitungsregeln in den entsprechenden Endpunktabschnitten beschrieben.

Für die fehlenden Daten werden die Standardregeln für die Imputation von Sponsordaten angewendet (z. B. werden Teildaten für UE gemäß den Standardalgorithmen von Pfizer imputiert).

Fehlende COVID-19-Testdaten in Phase 2/3 zur Berechnung von VE werden in der Sensitivitätsanalyse unterstellt. Details sind in enthaltenAbschnitt 6.1.2.1.2.

6. ANALYSEN UND ZUSAMMENFASSUNGEN

6.1. Primäre Endpunkte

6.1.1. Sicherheitsendpunkte

Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitspopulation. Die Teilnehmer werden nach Impfstoffgruppen zusammengefasst, je nachdem, welche Studieninterventionen sie tatsächlich erhalten haben. Fehlende E-Tagebuch-Daten werden nicht angerechnet; Fehlende AE-Daten werden gemäß den Pfizer-Sicherheitsregeln behandelt.

6.1.1.1. Lokale Reaktionen

6.1.1.1.1. Hauptanalyse

- Schätzung: Der Prozentsatz der Teilnehmer, die innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis über lokale Reaktionen (Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle) berichten (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Sicherheitspopulation (Sektion 4).
- Zeitpunkt der Analyse: Innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis.
- Analysemethodik: Deskriptive Statistik (Abschnitt 5.2.1).
- Vorübergehende Ereignisse und fehlende Daten: Die Teilnehmer, die in den 7 Tagen nach der Impfung keine E-Tagebuch-Daten hatten, werden bei dieser bestimmten Impfung von der Analyse ausgeschlossen; Fehlende Werte werden nicht imputiert.
- Berichtsergebnisse: Beschreibende Statistiken für jede einzelne lokale Reaktion nach jeder Dosis in jeder Impfstoffgruppe werden nach maximalem Schweregrad für alle Schweregrade dargestellt. Bestätigte E-Tagebuch-Fehler werden von der Analyse ausgeschlossen. Beschreibende zusammenfassende Statistiken umfassen die Anzahl und Prozentsätze der Teilnehmer mit dem angegebenen Endpunkt und den zugehörigen zweiseitigen Clopper-Pearson-95-%-KIs.

6.1.1.1.2. Ergänzende Analysen

Um die Beurteilung lokaler Reaktionen zu unterstützen, sind die folgenden Endpunkte (wie in definiert Abschnitt 3.1.1.1) werden mit dem gleichen Analysezeitpunkt und der gleichen Analysepopulation, der gleichen Analysemethodik und den entsprechenden Berichtsergebnissen zusammengefasst. Bestätigte E-Tagebuch-Fehler werden von diesen Analysen ausgeschlossen.

- Dauer (Tage) jeder lokalen Reaktion nach jeder Dosis.
- Tag des Beginns jeder lokalen Reaktion nach jeder Dosis.

Diese kontinuierlichen Endpunkte werden zusammengefasst, indem n, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum für jede Impfstoffgruppe angezeigt werden.

Zahlen:

Für jede Impfstoffgruppe werden Balkendiagramme mit den Anteilen der Teilnehmer für jede lokale Reaktion über einen Zeitraum von 7 Tagen erstellt. Die Balken werden in Schweregradkategorien unterteilt, um die Anteile der Teilnehmer nach maximalem Schweregrad hervorzuheben.

6.1.1.2. Systemische Ereignisse

6.1.1.2.1. Hauptanalyse

- Schätzung: Der Prozentsatz der Teilnehmer, die innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis über systemische Ereignisse (Fieber, Müdigkeit/Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, neue oder sich verschlimmernde Muskelschmerzen und neue oder sich verschlimmernde Gelenkschmerzen) berichten (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Sicherheitspopulation (Sektion 4).
- Zeitpunkt der Analyse: Innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis.
- Analysemethodik: Deskriptive Statistik (Abschnitt 5.2.1).
- Vorübergehende Ereignisse und fehlende Daten: Die Teilnehmer, die in den 7 Tagen nach der Impfung keine E-Tagebuch-Daten hatten, werden bei dieser bestimmten Impfung von der Analyse ausgeschlossen; Fehlende Werte werden nicht imputiert.
- Berichtsergebnisse: Beschreibende Statistiken für jedes systemische Ereignis nach jeder Dosis in jeder Impfstoffgruppe werden nach maximalem Schweregrad über alle Schweregrade hinweg dargestellt. Beschreibende zusammenfassende Statistiken umfassen die Anzahl und Prozentsätze der Teilnehmer mit dem angegebenen Endpunkt und den zugehörigen zweiseitigen Clopper-Pearson-95-%-KIs.

6.1.1.2.2. Ergänzende Analysen

Die folgenden Endpunkte zur Bewertung systemischer Ereignisse werden ähnlich wie bei der Bewertung lokaler Reaktionen zusammengefasst:

- Dauer jedes systemischen Ereignisses nach jeder Dosis.

- Tag des Beginns jedes systemischen Ereignisses nach jeder Dosis.

Diese kontinuierlichen Endpunkte werden zusammengefasst, indem n, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum für jede Impfstoffgruppe angezeigt werden.

Die Einnahme von fiebersenkenden Medikamenten (sAbschnitt 3.1.1.3) werden ähnlich wie systemische Ereignisse zusammengefasst, mit der Ausnahme, dass es keinen Schweregrad gibt, der mit der Einnahme fiebersenkender Medikamente verbunden ist.

Zahlen:

Für jede Impfstoffgruppe werden Balkendiagramme mit den Anteilen der Teilnehmer aufgezeichnet, die über einen Zeitraum von 7 Tagen nach jeder Dosis jedes systemische Ereignis melden. Die Balken werden in Schweregradkategorien unterteilt, um die Anteile der Teilnehmer nach Schweregrad hervorzuheben.

6.1.1.3. Nebenwirkungen

6.1.1.3.1. Hauptanalyse

- Schätzung: Der Prozentsatz der Teilnehmer, die 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis unerwünschte Nebenwirkungen melden (Abschnitt 2.1).

- Analysesatz: Sicherheitspopulation (Sektion 4).

- Zeitpunkt der Analyse: Dosis 1 bis 1 Monat nach der letzten Dosis.

- Analysemethodik: Deskriptive Statistik (Abschnitt 5.2.1) für alle Phasen und zusätzlicher dreistufiger Ansatz für Phase 2/3 (Abschnitt 3.1.1.4).

- Zeitweilige Ereignisse und fehlende Daten: Partielle AE-Daten werden mithilfe des Pfizer-Standardalgorithmus berechnet.

- Berichtsergebnisse: UE werden gemäß den MedDRA-Bedingungen kategorisiert. Ein dreistufiger Ansatz wird verwendet, um UEs nur für Phase 2/3 zusammenzufassen. Bei diesem Ansatz werden UE in eine von drei Stufen eingeteilt (Abschnitt 3.1.1.4). Für Ereignisse der Stufe 1 und 2 zweiseitige 95 %-KIs für den Unterschied zwischen der Impfstoff- und der Placebogruppe im Prozentsatz der Teilnehmer, die die Ereignisse meldeten, basierend auf Miettinen und Nurminen[2]Methode wird zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus werden für Ereignisse der Stufe 1 auch die asymptotischen p-Werte für den Unterschied zwischen den Gruppen im Prozentsatz der Teilnehmer, die die Ereignisse melden, dargestellt, basierend auf derselben Teststatistik und unter der Annahme, dass die Teststatistik asymptotisch normalverteilt ist. AE-Anzeigen werden in absteigender Reihenfolge der Punktschätzungen der Risikodifferenz innerhalb des SOC sortiert. Beschreibende zusammenfassende Statistiken (Anzahl, Prozentsätze und zugehörige Clopper-Pearson-95-%-KIs) werden für alle UE für jede Impfstoffgruppe bereitgestellt.

6.1.1.3.2. Ergänzende Analysen

Unmittelbare Nebenwirkungen (innerhalb der ersten 30 Minuten nach jeder Dosis) werden ebenfalls für jede Impfstoffgruppe zusammengefasst. Alle UE nach informierter Einwilligung und vor der ersten Impfung werden nicht in die Analysen einbezogen, sondern aufgeführt.

6.1.1.4. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

6.1.1.4.1. Hauptanalysen

- Schätzung: Der Prozentsatz der Teilnehmer, die 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichten (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Sicherheitspopulation (Sektion 4).
- Zeitpunkt der Analyse: Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis.
- Analysemethodik: Deskriptive Statistik (Abschnitt 5.2.1).
- Zeitweilige Ereignisse und fehlende Daten: Teilweise SAE-Daten werden mithilfe des Pfizer-Standardalgorithmus berechnet.
- Berichtsergebnisse: SUE werden gemäß den MedDRA-Bedingungen kategorisiert. Für jede Impfstoffgruppe werden Zahlen, Prozentsätze und die zugehörigen Clopper-Pearson-95 %-Konfidenzintervalle der SAEs von der Dosis 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis bereitgestellt.

6.1.1.5. Hämatologische und chemische Parameter (nur für Phase 1)

6.1.1.5.1. Hauptanalysen

- Schätzungen: Der Prozentsatz der Teilnehmer mit abnormalen hämatologischen und chemischen Laborwerten 1 und 7 Tage nach Dosis 1; und 7 Tage nach Dosis 2 (Abschnitt 2.1).
- Der Prozentsatz der Teilnehmer mit Bewertungsverschiebungen bei den hämatologischen und chemischen Laborbeurteilungen zwischen dem Ausgangswert und 1 und 7 Tagen nach Dosis 1; und vor Dosis 2 und 7 Tage nach Dosis 2 (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Sicherheitspopulation (Sektion 4).
- Zeitpunkt der Analyse: 1 und 7 Tage nach Dosis 1; und 7 Tage nach Dosis 2.
- Analysemethodik: Beschreibende Statistik einschließlich Zählungen und Prozentsätzen (Abschnitt 5.2.1).
- Zwischenereignisse und fehlende Daten: Fehlende Werte werden nicht unterstellt.
- Berichtsergebnisse: Es werden beschreibende zusammenfassende Statistiken bereitgestellt, einschließlich der Anzahl und Prozentsätze der Teilnehmer mit dem angegebenen Endpunkt und den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs nach Clopper-Pearson.

6.1.2. Endpunkte der Impfstoffwirksamkeit (nur für Phase 2/3)

6.1.2.1. COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung

6.1.2.1.1. Hauptanalysen

- Schätzungen:
  - 100 × (1 – IRR) [Verhältnis der bestätigten COVID-19-Erkrankung pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung für die aktive Impfstoffgruppe zur Placebogruppe (Abschnitt 2.1)].
  - 100 × (1 – IRR) [Verhältnis der bestätigten COVID-19-Erkrankung pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern mit und ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung für die aktive Impfstoffgruppe zur Placebogruppe (Abschnitt 2.1)].
- Analysesatz: Auswertbare Wirksamkeit und alle verfügbaren Wirksamkeitspopulationen (Sektion 4).
- Zeitpunkt der Analyse: Bei Zwischenanalysen und Endanalysen am Ende des Überwachungszeitraums.
- Analysemethodik: Die Bewertung von VE wird für bestätigtes COVID-19 ab 7 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention durchgeführt und mit 100 × (1 – IRR) geschätzt, wobei IRR das berechnete Verhältnis von COVID ist -19 Krankheitsrate pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung in der aktiven Impfstoffgruppe zur entsprechenden Krankheitsrate in der Placebogruppe nach der letzten Dosis (siehe Anhang 3 für Einzelheiten zur Ableitung von IRR und VE). Die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit (d. h. P[VE >30 %|Daten]) bei jeder Zwischenanalyse und Endanalyse wird unter Verwendung eines Beta-Binomialmodells und einer angegebenen minimal informativen Beta-Verteilung wie zuvor berechnet (Einzelheiten finden Sie in Anhang 2). .
- Interkurrente Ereignisse und fehlende Daten: Fehlende Wirksamkeitsdaten (Symptom liegt vor, ohne Labortestdaten) werden in den Hauptanalysen nicht berücksichtigt.
- Berichtsergebnisse: Die Punktschätzung der VE und die Bayesian-posteriori-Wahrscheinlichkeit einer VE von mehr als 30 % werden bereitgestellt. Der hintere Mittelwert der VE und 95 %-Glaubwürdigkeitsintervalle werden bei der endgültigen Analyse auch unter Verwendung des 2,5. Perzentils und des 97,5. Perzentils basierend auf der hinteren Verteilung bereitgestellt (Einzelheiten finden Sie in Anhang 2).

6.1.2.1.2. Sensitivitäts- und Zusatzanalysen

Mit der MAR-Annahme kann ein fehlender Wirksamkeitsendpunkt (laborbestätigte COVID-19-Ergebnisse) basierend auf der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit unter Verwendung der vollständig bedingten Spezifikationsmethode unterstellt werden.[3]Die Imputation wird mehrmals ausgeführt (bis zu 1000) und zusammenfassende Statistiken, die denen in der Hauptanalyse ähneln, werden für alle Imputationen tabellarisch aufgeführt. Andere Imputationsmethoden ohne die MAR-Annahme können untersucht werden, z. B. eine Tipping-Point-Analyse.

Informationen zur COVID-19-Krankheit können zusammengefasst oder aufgelistet werden.

6.2. Sekundäre Endpunkte

6.2.1. Immunogenitätsendpunkte (nur für Phase 1)

Die statistische Analyse der Immunogenitätsergebnisse basiert hauptsächlich auf den auswertbaren Immunogenitätspopulationen von Dosis 1 und Dosis 2, wie im Protokoll, Abschnitt 9.3, definiert.

Eine zusätzliche Analyse wird basierend auf den gesamten verfügbaren Populationen durchgeführt, wenn zwischen der gesamten verfügbaren Immunogenitätspopulation und der auswertbaren Immunogenitätspopulation ein ausreichend großer Unterschied in der Probengröße besteht. Die Teilnehmer werden nach der Impfstoffgruppe zusammengefasst, zu der sie randomisiert wurden. Fehlende serologische Daten werden nicht unterstellt.

6.2.1.1. SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter

6.2.1.1.1. Hauptanalysen

- Schätzungen:
    - GMTs (Abschnitt 2.1).
    - GMFR von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung (Abschnitt 2.1).
    - Anteil der Teilnehmer, die von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung einen ≥4-fachen Anstieg erreichten (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Auswertbare und alle verfügbaren Immunogenitätspopulationen für Dosis 1 und Dosis 2 (Sektion 4).
- Analysezeitpunkte: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage und 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.
- Analysemethodik: GMs und die zugehörigen zweiseitigen KIs werden abgeleitet, indem Mittelwerte und KIs auf der natürlichen Logarithmus-Skala basierend auf der Student-t-Verteilung berechnet und die Ergebnisse dann potenziert werden (Abschnitt 5.2.2.1). GMFRs sind auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten vor der ersten Dosis und zum Zeitpunkt nach der Impfung beschränkt. Der GMFR wird als Mittelwert der Differenz logarithmisch transformierter Testergebnisse (späterer Zeitpunkt – früherer Zeitpunkt) berechnet und potenziert, um die Ergebnisse wieder in den ursprünglichen Maßstab zu transformieren. Zweiseitige KIs werden durch die Berechnung der KIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse und Potenzierung der Konfidenzgrenzen erhalten (Abschnitt 5.2.2.2). Der Prozentsatz der Teilnehmer mit einem ≥4-fachen Anstieg wird mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs berechnet (Clopper-Pearson-Methode).
- Interkurrierende Ereignisse und fehlende Daten: Titer unterhalb des LLOQ oder als BLQ bezeichnet, werden zur Analyse auf 0,5 × LLOQ eingestellt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden. Fehlende Daten werden nicht unterstellt.

- Berichtsergebnisse: die GMTs zu jedem Zeitpunkt, die GMFRs von vor der Impfung bis zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt nach der Impfung sowie der Prozentsatz der Teilnehmer, die einen ≥4-fachen Anstieg erreichten, und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs von vor der Impfung bis zu jedem Zeitpunkt danach Impfung.

Zahlen:

Für SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter nach Dosis 1 und nach Dosis 2 werden empirische RCDCs bereitgestellt (Abschnitt 5.2.2.5).

6.2.1.1.2. Zusätzliche explorative Analysen

Eine ähnliche Analyse für SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter wird anhand des Ausgangsserostatus (< LLOQ und ≥ LLOQ) durchgeführt.

6.2.1.2. SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörperspiegel und Anti-RBD-bindende Antikörperspiegel

6.2.1.2.1. Hauptanalysen

- Schätzungen:
  - GMCs (Abschnitt 2.1).
  - GMFR von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung (Abschnitt 2.1).
  - Anteil der Teilnehmer, die von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung einen ≥4-fachen Anstieg erreichten (Abschnitt 2.1).
- Analysesatz: Auswertbare und alle verfügbaren Immunogenitätspopulationen für Dosis 1 und Dosis 2 (Sektion 4).
- Analysezeitpunkte: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.
- Analysemethodik: GMs und die zugehörigen zweiseitigen KIs werden abgeleitet, indem Mittelwerte und KIs auf der natürlichen Logarithmus-Skala basierend auf der Student-t-Verteilung berechnet und die Ergebnisse dann potenziert werden (Abschnitt 5.2.2.1). GMFRs sind auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten vor der ersten Dosis und zum Zeitpunkt nach der Impfung beschränkt. Der GMFR wird durch Potenzierung des Mittelwerts der Differenz logarithmisch transformierter Testergebnisse (späterer Zeitpunkt – früherer Zeitpunkt) berechnet. Zweiseitige KIs werden durch Berechnung der KIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse und Potenzierung der Konfidenzgrenzen erhalten (Abschnitt 5.2.2.2). Der Prozentsatz der Teilnehmer mit einem ≥4-fachen Anstieg wird mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs berechnet (Clopper-Pearson-Methode).

- Zeitweilige Ereignisse und fehlende Daten: Konzentrationen unterhalb des LLOQ oder als BLQ bezeichnet, werden zur Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden. Fehlende Daten werden nicht unterstellt.

- Berichtsergebnisse: Die GMCs, GMFRs und Prozentsätze der Teilnehmer mit ≥4-fachem Anstieg und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs werden für jede Studienintervention (aktiv/Placebo) innerhalb jeder Gruppe vor der Impfung und zu jedem Zeitpunkt bereitgestellt.

Zahlen:

Es werden empirische RCDCs für die Konzentrationen von SARS-CoV-2-Anti-S1-bindenden Antikörpern und Anti-RBD-bindenden Antikörpern nach Dosis 1 und nach Dosis 2 bereitgestellt (Abschnitt 5.2.2.5).

6.2.1.2.2. Zusätzliche explorative Analysen

Eine ähnliche Analyse der SARS-CoV-2-Anti-S1-bindenden Antikörperspiegel und der Anti-RBD-bindenden Antikörperspiegel wird anhand des Ausgangsserostatus durchgeführt.

6.2.1.3. GMR des SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiters auf SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörperspiegel und Anti-RBD-bindende Antikörperspiegel

6.2.1.3.1. Hauptanalysen

- Schätzungen:

  - GMR von SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstitern auf SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörperspiegel (Abschnitt 2.1).

  - GMR von SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstitern auf SARS-CoV-2-Anti-RBD-bindende Antikörperspiegel (Abschnitt 2.1).

- Analysesatz: Auswertbare und alle verfügbaren Immunogenitätspopulationen für Dosis 1 und Dosis 2 (Sektion 4).

- Analysezeitpunkte: 7 und 21 Tage nach Dosis 1; 7 und 14 Tage sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach Dosis 2.

- Analysemethodik: GMRs werden auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten sowohl für SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter als auch für SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörper/SARS-CoV-2-anti-RBD-bindende Antikörper zu jedem Zeitpunkt beschränkt. Der GMR wird als Mittelwert der Differenz logarithmisch transformierter Testergebnisse (z. B. SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter minus SARS-CoV-2-Anti-S1-bindende Antikörperspiegel für jeden Teilnehmer) und Potenzierung des Mittelwerts berechnet (Abschnitt 5.2.2.3). Zweiseitige KIs werden durch die Berechnung der KIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse und Potenzierung der Konfidenzgrenzen erhalten (Abschnitt 5.2.2.3).

- Zeitweilige Ereignisse und fehlende Daten: Konzentrationen unterhalb des LLOQ oder als BLQ bezeichnet, werden zur Analyse auf 0,5 × LLOQ gesetzt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden. Fehlende Daten werden nicht unterstellt.

- Berichtsergebnisse: Die GMRs und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs werden für jede Studienintervention innerhalb jeder Gruppe vor der Impfung und zu jedem Zeitpunkt bereitgestellt.

6.2.2. Endpunkte der Impfstoffwirksamkeit (nur für Phase 2/3)

6.2.2.1. Bestätigte schwere COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung

6.2.2.1.1. Hauptanalysen

- Schätzungen:

  - 100 × (1 – IRR) [Verhältnis bestätigter schwerer COVID-19-Erkrankung pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung für die aktive Impfstoffgruppe zur Placebogruppe (Abschnitt 2.1)].

  - 100 × (1 – IRR) [Verhältnis bestätigter schwerer COVID-19-Erkrankung pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern mit und ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung für die aktive Impfstoffgruppe zur Placebogruppe (Abschnitt 2.1)].

- Analysesatz: Auswertbare Wirksamkeit und alle verfügbaren Wirksamkeitspopulationen (Sektion 4).

- Zeitpunkt der Analyse: Ende des Überwachungszeitraums oder bei IAs, falls gewünscht.

- Analysemethodik: Es wird die gleiche Methode wie für primäre VE-Endpunkte angewendet (Abschnitt 6.1.2.1.1).

- Zwischenereignisse und fehlende Daten: Fehlende Wirksamkeitsdaten werden in den Hauptanalysen nicht berücksichtigt.

- Berichtsergebnisse: Es wird die gleiche Ausgabe bereitgestellt, die für primäre VE-Endpunkte generiert wurde (Abschnitt 6.1.2.1.1).

6.2.2.2. Bestätigte COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung (gemäß den von der CDC definierten Symptomen)

6.2.2.2.1. Hauptanalysen

- Schätzungen:

  - 100 × (1 – IRR) [Verhältnis der bestätigten COVID-19-Erkrankung gemäß den von der CDC definierten Symptomen pro 1000 Personenjahre der Nachbeobachtung bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung für die aktive Impfstoffgruppe zur Placebogruppe (Abschnitt 2.1)].

  - 100 × (1 – IRR) [Verhältnis bestätigter COVID-19-Erkrankung gemäß den CDC-definierten Symptomen pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung bei Teilnehmern mit und ohne

Anzeichen einer Infektion vor der Impfung für die aktive Impfstoffgruppe bis zur Placebogruppe (Abschnitt 2.1)].

- Analysesatz: Auswertbare Wirksamkeit und alle verfügbaren Wirksamkeitspopulationen (Sektion 4).
- Analysezeitpunkt: Ende des Überwachungszeitraums.
- Analysemethodik: Die Bewertung von VE wird für zentral bestätigtes COVID-19 gemäß den von der CDC definierten Symptomen ab 7 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention durchgeführt und mit 100 × (1 – IRR) geschätzt. Dabei ist IRR das berechnete Verhältnis der COVID-19-Erkrankungsrate gemäß den CDC-definierten Symptomen pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung in der aktiven Impfstoffgruppe zur entsprechenden Krankheitsrate in der Placebogruppe nach der letzten Dosis. Das zweiseitige 95 %-KI für VE wird mithilfe der Clopper-Pearson-Methode abgeleitet.
- Zwischenereignisse und fehlende Daten: Fehlende Wirksamkeitsdaten werden in den Hauptanalysen nicht berücksichtigt.
- Berichtsergebnisse: VE und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs, abgeleitet mit der Clopper-Pearson-Methode, werden bereitgestellt.

6.3. Explorative Endpunkte

6.3.1. Immunogenitätsendpunkte (nur für Phase 2/3)

6.3.1.1. SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiter und SARS-CoV-2-Anti-S1-bindender Antikörper und Anti-RBD-bindender Antikörper

- Schätzungen:
  - GMTs/GMCs (Abschnitt 2.1).
  - GMFR von vor der Impfung bis zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der Impfung (Abschnitt 2.1).
  - Prozentsatz der Teilnehmer mit Antikörperspiegeln ≥ vordefinierter Schwelle(n) für serologische SARS-CoV-2-Parameter.
- Analysesatz: Auswertbare und alle verfügbaren Immunogenitätspopulationen für Dosis 1 und Dosis 2 (Sektion 4).
- Analysezeitpunkte: 1, 6, 12 und 24 Monate nach Abschluss der Impfung bei Teilnehmern mit und ohne serologischen oder virologischen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor der Impfung.
- Analysemethodik: GMs und die zugehörigen zweiseitigen CIs werden abgeleitet, indem Mittelwerte und CIs auf der natürlichen Logarithmus-Skala basierend auf der Student-t-Verteilung berechnet und die Ergebnisse dann potenziert werdenAbschnitt 5.2.2.1). GMFRs sind auf Teilnehmer mit nicht fehlenden Werten vor der ersten Dosis und zum Zeitpunkt nach der Impfung beschränkt. Der

GMFR wird durch Potenzierung des Mittelwerts der Differenz logarithmisch transformierter Testergebnisse (späterer Zeitpunkt – früherer Zeitpunkt) berechnet. Zweiseitige KIs werden durch Berechnung der KIs unter Verwendung der Student-t-Verteilung für die mittlere Differenz der logarithmisch transformierten Testergebnisse und Potenzierung der Konfidenzgrenzen erhalten (Abschnitt 5.2.2.2). Der Prozentsatz der Teilnehmer mit Antikörperspiegeln ≥ vordefinierter Schwelle(n) für serologische SARS-CoV-2-Parameter wird mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs (Clopper-Pearson-Methode) berechnet.

- Interkurrierende Ereignisse und fehlende Daten: Serologische Daten, die aufgrund der Nichteinhaltung der wichtigsten Protokollkriterien als nicht auswertbar gelten, werden ausgeschlossen. Titer/Konzentrationen unterhalb des LLOQ oder als BLQ bezeichnet, werden zur Analyse auf 0,5 × LLOQ eingestellt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden. Fehlende Daten werden nicht unterstellt.

- Berichtsergebnisse: die GMTs/GMCs zu jedem Zeitpunkt, die GMFRs von vor der Impfung bis zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt nach der Impfung und der Prozentsatz der Teilnehmer mit Antikörperspiegeln ≥ vordefinierter Schwelle(n) für die serologischen Ausgangsparameter von SARS-CoV-2 und die damit verbundenen Es werden zweiseitige 95 %-KIs von vor der Impfung bis zu jedem Zeitpunkt nach der Impfung bereitgestellt.

6.3.1.2. SARS-CoV-2 NVA-spezifischer Bindungsantikörper

- Schätzungen:
  - Prozentsatz der Teilnehmer mit Antikörperspiegeln ≥ vordefinierter Schwelle(n) für serologische SARS-CoV-2-Parameter
  - Prozentsatz der Teilnehmer mit Immunantwort (nicht S) auf SARS-CoV-2 für SARS-CoV-2 NVA-spezifische Bindungsantikörper

- Analysesatz: Auswertbare und alle verfügbaren Immunogenitätspopulationen für Dosis 1 und Dosis 2 (Sektion 4).

- Analysezeitpunkte: 1, 6, 12 und 24 Monate nach Abschluss der Impfung bei Teilnehmern mit und ohne serologischen oder virologischen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor der Impfung.

- Analysemethodik: Deskriptive Statistik (Abschnitt 5.2.1).

- Interkurrierende Ereignisse und fehlende Daten: Titer/Konzentrationen unterhalb des LLOQ oder als BLQ bezeichnet, werden zur Analyse auf 0,5 × LLOQ eingestellt. Diese Berechnung kann jedoch auf der Grundlage zusätzlicher Daten aus dem Test angepasst werden. Fehlende Daten werden nicht unterstellt.

- Berichtsergebnisse: Prozentsatz der Teilnehmer mit Antikörperspiegeln ≥ vordefinierter Schwelle(n) für serologische SARS-CoV-2-Parameter und Prozentsatz der Teilnehmer mit Immunantwort (nicht S) auf SARS-CoV-2 für SARS-CoV-2 NVA- spezifische Bindung

Der Antikörper wird mit den zugehörigen zweiseitigen 95 %-KIs (Clopper-Pearson-Methode) zu Studienbeginn und zu jedem Zeitpunkt nach der Impfung berechnet.

6.3.1.3. Serologische Reaktionen bei Teilnehmern mit bestätigtem COVID-19, bestätigtem schwerem COVID-19 und SARS-CoV-2-Infektion ohne bestätigtem COVID-19

Die obige Analyse für explorative Immunogenitätsendpunkte kann bei Teilnehmern mit bestätigter COVID-19-Erkrankung, bestätigter schwerer COVID-19-Erkrankung und SARS-CoV-2-Infektion ohne bestätigter COVID-19-Erkrankung untersucht werden.

6.3.2. Zusätzliche Analyse

Die Verhältnisse von (GMFR A zu GMFR B) und (GMFR A zu GMFR C) können untersucht werden, wobei GMFR A das geometrische Mittel des Verhältnisses des SARS-CoV-2-Serumneutralisierungstiters zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Wert ist Titer zum Zeitpunkt vor der Impfung, GMFR B ist das geometrische Mittel des Verhältnisses des SARS-CoV-2-Anti-S1-bindenden Antikörperspiegels zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Antikörperspiegel zum Zeitpunkt vor der Impfung und GMFR C ist der Geometrisches Mittel des Verhältnisses des SARS-CoV-2-Anti-RBD-bindenden Antikörperspiegels zum Zeitpunkt nach der Impfung zum entsprechenden Antikörperspiegel zum Zeitpunkt vor der Impfung (Abschnitt 5.2.2.4).

6.4. Untergruppenanalyse

Untergruppenanalysen basierend auf Alter, Rasse, ethnischer Zugehörigkeit und Geschlecht (und auf Wunsch auch nach Land) werden für alle primären Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte (als ergänzende Analysen) durchgeführt
Phase 2/3.

6.5. Baseline und andere Zusammenfassungen und Analysen

6.5.1. Basiszusammenfassungen

6.5.1.1. Demographische Merkmale

Demografische Merkmale, einschließlich Altersgruppe, Geschlecht, Rasse und ethnischer Zugehörigkeit, werden für die Sicherheitspopulation für jede Impfstoffgruppe und insgesamt zusammengefasst.

6.5.1.2. Krankengeschichte

Jeder gemeldete Anamnesebegriff wird gemäß MedDRA einem SOC und einem PT zugeordnet. Die Anzahl und der Prozentsatz der geimpften Teilnehmer mit mindestens einer Diagnose werden insgesamt und auf jeder SOC- und PT-Ebene nach Impfstoffgruppe und insgesamt nach Kohorte für die gesamte Sicherheitspopulation zusammengefasst.

6.5.2. Studiendurchführung und Teilnehmerdisposition

6.5.2.1. Teilnehmerdisposition

Die Anzahl und der Prozentsatz der randomisierten Teilnehmer werden in die Zusammenfassung der Teilnehmerdisposition aufgenommen. Darüber hinaus werden die Anzahl und der Prozentsatz der Teilnehmer angegeben, die Impfungen erhalten haben (Dosen 1 und 2), die die Nachuntersuchungen abgeschlossen haben (einen Monat nach der letzten Dosis) und die vor jeder Nachuntersuchung die Impfung abgebrochen haben, sowie die Gründe für den Abbruch

wird nach Impfstoffgruppe tabellarisch aufgeführt (gemäß der randomisierten Gruppenzuordnung).
Die Gründe für den Widerruf sind die in der Datenbank angegebenen.

Teilnehmer, die aus jeder Analysepopulation ausgeschlossen wurden, werden zusammen mit den Gründen für den Ausschluss ebenfalls separat nach Impfstoffgruppe zusammengefasst.

6.5.2.2. Blutproben zur Untersuchung

Die Anzahl und der Prozentsatz der randomisierten Teilnehmer, die Blutproben innerhalb und außerhalb der im Protokoll festgelegten Zeiträume bereitstellen, werden für jeden Zeitpunkt separat tabellarisch aufgeführt.

6.5.2.3. E-Tagebücher

Die Teilnehmer, die geimpft wurden und nach jeder Dosis E-Tagebücher ausgefüllt haben, werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Impfung zusammengefasst. Neben der Analyse beschrieben in Abschnitt 6.1.1.1UndAbschnitt 6.1.1.2, enthält die Zusammenfassung auch die Anzahl und den Prozentsatz der geimpften Teilnehmer, die das E-Tagebuch nicht übermittelt haben, und die Übermittlung des E-Tagebuchs für jeden Tag im erforderlichen Berichtszeitraum, aufgeschlüsselt nach zugewiesener Impfgruppe für jede Dosis.

Es wird die Sicherheitspopulation verwendet.

6.5.3. Studieren Sie die Impfexposition

6.5.3.1. Zeitpunkt und Verabreichung der Impfung

Für jede Dosis werden die Anzahl und der Prozentsatz der randomisierten Teilnehmer, die jede Studienintervention innerhalb des im Protokoll festgelegten Zeitrahmens sowie vor und nach dem angegebenen Zeitrahmen erhalten, für jede Impfstoffgruppe und insgesamt für alle randomisierten Teilnehmer tabellarisch aufgeführt. Der Nenner für die Prozentsätze ist die Gesamtzahl der randomisierten Teilnehmer in der jeweiligen Impfstoffgruppe oder insgesamt.

Darüber hinaus wird das Verhältnis des randomisierten Impfstoffs zum tatsächlich erhaltenen Impfstoff als Kreuztabelle des tatsächlich erhaltenen Impfstoffs im Vergleich zum randomisierten Impfstoff dargestellt.

Es wird eine Liste der Teilnehmer mit Angabe des randomisierten Impfstoffs und des tatsächlich erhaltenen Impfstoffs bei jeder Dosis vorgelegt.

6.5.4. Vorherige/begleitende Impfung und begleitende Medikamente

Jeder frühere/begleitende Impfstoff wird gemäß der ATC-Klassifizierung der 4. Ebene zusammengefasst. Alle Impfstoffe, die innerhalb von 28 Tagen vor Dosis 1 erhalten wurden, werden aufgelistet. Die Anzahl und der Prozentsatz der Teilnehmer, die nach Dosis 1 jeden Begleitimpfstoff erhalten, werden nach Impfstoffgruppe tabellarisch aufgeführt. Die Zusammenfassung erfolgt für den Zeitraum zwischen Dosis 1 und 1 Monat nach der letzten Dosis. Es wird die Sicherheitspopulation verwendet. Begleitmedikationen werden in ähnlicher Weise zusammengefasst wie Begleitimpfungen.

6.6. Sicherheitszusammenfassungen und -analysen

Zusammenfassungen und Analysen zu lokalen Reaktionen, systemischen Ereignissen, UE und SAE werden unter „Primäre Endpunkte“ beschrieben (Abschnitt 6.1).

7. Analysiert das Timing

7.1. Einführung der Zwischenanalyse

Da es sich um eine offene Sponsorenstudie in Phase 1 handelt, kann der Sponsor im Verlauf der Studie unverblindete Überprüfungen der Daten durchführen, um die Sicherheit zu bewerten, Entscheidungen zur Dosissteigerung zu erleichtern und/oder die klinische Entwicklung zu unterstützen.

Während Phase 2/3 sind 4 Folgenabschätzungen geplant und werden von einem nicht verblindeten statistischen Team nach der Erfassung von etwa 32, 62, 92 und 120 Fällen durchgeführt. Bei jeder Folgenabschätzung:

- VE für das erste Hauptziel wird ausgewertet. Eine überragende Wirksamkeit wird festgestellt, wenn das erste primäre Studienziel erreicht wird. Die Erfolgskriterien einer Zwischenanalyse basieren auf der A-posteriori-Wahrscheinlichkeit (d. h. P[VE >30 %|Daten]) bei der aktuellen Fallzahl. Eine überwältigende Wirksamkeit wird festgestellt, wenn die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit höher als die Erfolgsschwelle ist. Die Erfolgsschwelle für jede Zwischenanalyse wird so kalibriert, dass ein Gesamtfehler vom Typ I bei 2,5 % liegt. Weitere Einzelheiten zur Erfolgsschwelle bzw. Grenzberechnung bei jeder Zwischenanalyse finden Sie in Anhang 2.

- Die Studie wird mangels Nutzen (Vergeblichkeit) abgebrochen, wenn die prognostizierte Erfolgswahrscheinlichkeit bei der endgültigen Analyse oder der Studienerfolg <5 % beträgt. Der posteriore prädiktive POS wird mithilfe eines Beta-Binomialmodells berechnet. Die Sinnlosigkeitsbewertung wird für den ersten primären Endpunkt durchgeführt, und die Sinnlosigkeitsgrenze kann geändert werden, um spätere programmbezogene Entscheidungen des Sponsors widerzuspiegeln.

- Wirksamkeits- und Sinnlosigkeitsgrenzen werden unverbindlich angewendet.

Bayesianische Ansätze erfordern die Angabe einer Vorverteilung für die möglichen Werte des unbekannten Impfeffekts und tragen so zur Unsicherheit seines Wertes bei. Für θ = (1-VE)/(2-VE) wird ein minimal aussagekräftiger Beta-Prior, Beta (0,700102, 1), vorgeschlagen. Der Prior liegt bei θ = 0,4118 (VE = 30 %), was als pessimistisch angesehen werden kann. Der Prior lässt erhebliche Unsicherheit zu; das 95 %-Intervall für θ ist (0,005, 0,964) und das entsprechende 95 %-Intervall für VE ist (-26,2, 0,995).

Tabelle 10 zeigt die Grenze für Wirksamkeit und Sinnlosigkeit, wenn IAs durchgeführt werden, nachdem etwa 32, 62, 92 und 120 Fälle bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung aufgetreten sind.

Tabelle 10. Zwischenanalyseplan und Grenzen für Wirksamkeit und Sinnlosigkeit

Analyse	Anzahl Fälle	Erfolgskriterium[A]	Grenze der Sinnlosigkeit
		VE-Punktschätzung (Fallaufteilung)	VE-Punktschätzung (Fallaufteilung)
IA1	32	76,9 % (6:26)	11,8 % (15:17)
IA2	62	68,1 % (15:47)	27,8 % (26:36)
IA3	92	62,7 % (25:67)	38,6 % (35:57)
IA4	120	58,8 % (35:85)	N / A
Finale	164	52,3 % (53:111)	

Abkürzungen: IA = Zwischenanalyse; N/A = nicht anwendbar; VE = Wirksamkeit des Impfstoffs.

Hinweis: Fallaufteilung = Impfstoff : Placebo.

A. Vorläufiger Wirksamkeitsanspruch: P(VE >30 %|Daten) > 0,995; Erfolg bei der Endanalyse: P(VE >30 %|Daten) > 0,986.

Zusätzliche Design-Betriebsmerkmale (die Grenze basierend auf der Anzahl der in der Impfstoffgruppe beobachteten Fälle; die Wahrscheinlichkeiten für Wirksamkeit und Sinnlosigkeit unter Annahme verschiedener VE mit einem Randomisierungsverhältnis von 1:1) sind in Tabelle 11 und Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 11. Betriebsmerkmale des statistischen Designs: Erfolgs- oder Misserfolgswahrscheinlichkeit für Zwischenanalysen

Impfstoff Wirksamkeit (%)	Zwischenanalyse 1 (Gesamtfälle = 32)		Zwischenanalyse 2 (Gesamtfälle = 62)		Zwischenanalyse 3 (Gesamtfälle = 92)		Interim Analyse 4 (Gesamtzahl der Fälle = 120)
	Wahrscheinlichkeit des Erfolgs (Fälle in Impfstoff Gruppe ≤6)	Wahrscheinlichkeit des Scheiterns (Fälle in Impfstoff Gruppe ≥15)	Wahrscheinlichkeit des Erfolgs (Fälle in Impfstoff Gruppe ≤15)	Wahrscheinlichkeit des Scheiterns (Fälle in Impfstoff Gruppe ≥26)	Wahrscheinlichkeit des Erfolgs (Fälle in Impfstoff Gruppe ≤25)	Wahrscheinlichkeit des Scheiterns (Fälle in Impfstoff Gruppe ≥35)	Wahrscheinlichkeit von Erfolg (Fälle Impfstoffgruppe ≤35)
30	0,006	0,315	0,003	0,231	0,002	0,239	0,002
50	0,054	0,078	0,051	0,056	0,063	0,103	0,075
60	0,150	0,021	0,160	0,010	0,175	0,019	0,160
70	0,368	0,003	0,310	<0,001	0,195	0,001	0,085
80	0,722	<0,001	0,238	<0,001	0,037	<0,001	0,003

Tabelle 12. Betriebsmerkmale des statistischen Designs: Erfolgswahrscheinlichkeit für die endgültige Analyse und insgesamt

Wirksamkeit des Impfstoffs (%)	Endgültige Analyse (Gesamtfälle = 164) Erfolgswahrscheinlichkeit (Impffälle). Gruppe ≤53)	Gesamtwahrscheinlichkeit des Erfolgs
30	0,007	0,021
50	0,196	0,439
60	0,220	0,866
70	0,036	> 0,999
80	<0,001	> 0,999

Wenn nach allen Folgenabschätzungen weder Erfolg noch Sinnlosigkeit festgestellt wurden, wird die endgültige Analyse durchgeführt und das erste Hauptziel ist erreicht, wenn in der Impfstoffgruppe 53 oder weniger Fälle von insgesamt 164 ersten bestätigten Fällen von 7 beobachtet wurden Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention.

Nachdem die primären Ziele erreicht wurden, werden die sekundären VE-Endpunkte (bestätigter schwerer COVID-19-Verlauf bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung und bestätigter schwerer COVID-19-Verlauf bei allen Teilnehmern) nacheinander mit der gleichen Methode bewertet, die für den primären VE-Endpunkt verwendet wurde Auswertung. Erfolgsschwellen für sekundäre VE werden entsprechend gewählt, um den Gesamtfehler vom Typ I auf 2,5 % zu kontrollieren. Die verbleibenden sekundären VE-Endpunkte werden deskriptiv ausgewertet, um die beobachtete VE mit 95 %-KIs zu berechnen.

7.2. Zwischenanalysen und Zusammenfassungen

Statistische Analysen werden durchgeführt, wenn folgende Daten verfügbar sind:

- Vollständige Sicherheits- und Immunogenitätsanalyse etwa 1 Monat nach Dosis 2 für Phase 1.
- Sicherheitsdaten bis 7 Tage nach Dosis 2 und Immunogenitätsdaten bis 1 Monat nach Dosis 2 von den ersten 360 eingeschriebenen Teilnehmern (180 für den aktiven Impfstoff und 180 für Placebo) in Phase 2/3.
- Sicherheits- und Immunogenitätsdaten bis 1 Monat nach Dosis 2 von den ersten 6.000 eingeschriebenen Teilnehmern (3.000 für den aktiven Impfstoff und 3.000 für das Placebo) in Phase 2/3.
- Folgenabschätzungen für Wirksamkeit bei 32, 62, 92 und 120 Fällen und Sinnlosigkeit bei 32, 62 und 92 Fällen.
- Vollständige Sicherheits- und Immunogenitätsanalyse etwa 6 Monate nach Dosis 2 für alle Teilnehmer in Phase 2/3.
- Vollständige Wirksamkeits- und Persistenzanalyse der Immunogenität, nachdem am Ende der Studie vollständige Daten vorliegen.

Alle Analysen, die während der laufenden Studie an Daten der Phase 2/3 durchgeführt werden, werden von einem nicht verblindeten Statistikteam durchgeführt.

7.2.1. Datenüberwachungsausschuss

Für diese Studie werden ein IRC, ein DMC und eine Gruppe interner Fallprüfer eingesetzt. Das IRC ist vom Studienteam unabhängig und umfasst nur interne Mitglieder. Das DMC ist vom Studienteam unabhängig und umfasst ausschließlich externe Mitglieder. Die IRC- und DMC-Charta beschreiben die Rolle des IRC und des DMC ausführlicher.

8. REFERENZEN

1. Agresti A. Einführung: Verteilungen und Inferenz für kategoriale Daten. In: Agresti A, Hrsg. Kategoriale Datenanalyse. 2. Aufl. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2002:1-35.

2. Miettinen O, Nurminen M. Vergleichende Analyse zweier Tarife. Stat Med 1985;4(2):213-26.

3. van Buuren S. Mehrfache Imputation diskreter und kontinuierlicher Daten durch vollständig bedingte Spezifikation. Stat Methods Med Res 2007;16(3):219-42.

9. ANHÄNGE

Anhang 1. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Begriff
Abs	absolut
AE	unerwünschtes Ereignis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomische therapeutische Chemikalie
BLQ	unterhalb des Quantifizierungsniveaus
BRÖTCHEN	Blutharnstoffstickstoff
CDC	Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention
CI	Konfidenzintervall
COVID 19	Coronavirus Krankheit 2019
CRF	Fallberichtsformular
DBP	Diastolischer Blutdruck
DMC	Datenüberwachungsausschuss
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
E-Tagebuch	elektronisches Tagebuch
FiO_2	Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs
GM	geometrisches Mittel
GMC	geometrische mittlere Konzentration
GMFR	geometrischer mittlerer Faltenanstieg
GMR	geometrisches Mittelverhältnis
mittlere Greenwich-Zeit	geometrischer mittlerer Titer
Personalwesen	Pulsschlag
IA	Zwischenanalyse
ICD	Einverständniserklärung
Intensivstation	Intensivstation
IgG	Immunglobulin G
IND	unbestimmt
IRC	interner Prüfungsausschuss
IRR	Krankheitsquote
IWR	interaktive webbasierte Antwort
LLOQ	untere Bestimmungsgrenze
BESCHÄDIGEN	zufällig vermisst
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres Korpuskularvolumen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Tätigkeiten
N / A	unzutreffend
NAAT	Nukleinsäureamplifikationstest
NVA	Nicht-Impfstoff-Antigen

Abkürzung	Begriff
PaO_2	Partialdruck von Sauerstoff, arteriell
POS	Erfolgswahrscheinlichkeit
PT	bevorzugte Bezeichnung
RBC	rote Blutkörperchen
RBD	Rezeptor-bindende Domäne
RCDC	umgekehrte kumulative Verteilungskurve
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Atemfrequenz
RT-PCR	Reverse Transkription-Polymerase-Kettenreaktion
S1	Spike-Protein-S1-Untereinheit
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SAFT	statistischer Analyseplan
SARS-CoV-2	schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2
SBP	systolischer Blutdruck
SOC	Systemorganklasse
SOP	Standardverfahren
SpO_2	Sauerstoffsättigung, gemessen durch Pulsoximetrie
VE	Wirksamkeit des Impfstoffs
WBC	Weiße Blut Zelle
WER	Weltgesundheitsorganisation

Anhang 2. Details zum Bayes'schen Design

Das sequentielle Bayes'sche Gruppendesign wird in Phase 3 dieser Studie implementiert.

Notation

(1) Sei VE die Wirksamkeit des Impfstoffs und θ die Fallrate (Anzahl der Fälle in der Impfstoffgruppe dividiert durch die Gesamtzahl der Fälle).

(2) Lass*P*Die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit von VE muss größer oder gleich 30 % sein, wenn man die beobachteten Daten zu einer Teilmenge der eingeschriebenen Teilnehmer berücksichtigt, d. h

P=Pr (VE ≥ 30 % | beobachtete Daten aus einer Untergruppe der eingeschriebenen Teilnehmer)

= Pr (θ ≤ 0,4117647 | beobachtete Daten aus einer Teilmenge der eingeschriebenen Teilnehmer)

Als Prior-Verteilung von θ wird eine minimal informative Beta-Priorität, Beta(0,700102, 1), ausgewählt. Die vorherige Verteilung wird so gewählt, dass der Mittelwert 0,4118 beträgt, was einem VE = 30 % entspricht, was als pessimistisch angesehen werden kann. Unterdessen lässt der Prior eine erhebliche Unsicherheit zu, dh das 95 %-Glaubwürdigkeitsintervall für θ beträgt (0,005, 0,964), was einem 95 %-Glaubwürdigkeitsintervall (-26,2, 0,995) für VE entspricht.

Entscheidungsalgorithmus für Wirksamkeit

Bei bestimmten Zwischenanalysen und Endanalysen, let*N*sei die Gesamtzahl der beobachteten Fälle und $N_v$sei die Anzahl der beobachteten Fälle aus der Impfstoffgruppe. Für das Beta-Binomialmodell wird die hintere Verteilung von θ als Beta(α'=0,700102 +) abgeleitetN_v, β'=1 +N-N_v). Bei jeder Zwischen- und Endanalyse*P*werden für die Wirksamkeitsentscheidung auf folgende Weise verwendet:

(a) Bei Zwischenanalysen wird die Wirksamkeit erklärt, wenn*P*>99,50 %.

(b) Bei der abschließenden Analyse wird die Wirksamkeit erklärt, wenn*P*>98,60 %.

Bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion vor der Impfung werden IAs nach der Ansammlung von etwa 32, 62, 92 und 120 Fällen durchgeführt, und die endgültige Analyse wird nach der Ansammlung von etwa 164 Fällen durchgeführt.

Basierend auf dem Kriterium (b) wird bei der abschließenden Analyse die Wirksamkeit erklärt, wenn bei der Gesamtzahl von 164 Fällen weniger als oder gleich 53 Fälle in der Impfstoffgruppe beobachtet werden. Das bayesianische 95 %-Glaubwürdigkeitsintervall für θ kann mit 2,5 berechnet werdenThPerzentil und das 97,5Th Perzentil der hinteren Verteilung, also Beta(α'=0,700102 +N_v, β'=1 +N-N_v). Somit kann das 95 %-Glaubwürdigkeitsintervall für VE aufgrund der Beziehung zwischen VE und θ entsprechend ermittelt werden, wobei VE = (1 – 2θ)/(1 – θ).

Entscheidungsalgorithmus für Sinnlosigkeit

Sei Y die Zufallsvariable für die Anzahl der Fälle in der Impfgruppe bei der endgültigen Analyse. Bei bestimmten Zwischenanalysen ergibt sich die Gesamtzahl der beobachteten Fälle*N*und die Anzahl der

beobachtete Fälle aus der Impfstoffgruppe N_v, die A-posteriori-Erfolgswahrscheinlichkeit Q kann ausgedrückt werden als:

$$Q = \Pr(Y \le 53 \mid \text{beobachtete Daten, d. h } N \text{ Und } N_v\text{, aus einer Teilmenge der eingeschriebenen Teilnehmer})$$

Q kann analytisch unter Verwendung der posterioren Vorhersageverteilung von Y berechnet werden, d. h. der Beta-Binomialverteilung mit Parametern (', α', β').Die Wahrscheinlichkeitsmassenfunktion der posterioren Vorhersageverteilung ist:

$$\Pr(\; = \; \mid \; ', \alpha', \beta') = (\quad ' \;) \frac{(\; + \alpha', \; ' - \; + \beta')}{(\alpha', \beta')}$$

Somit kann die A-posteriori-Erfolgswahrscheinlichkeit bei der Zwischenanalyse wie folgt berechnet werden:

$$Q = \Pr(Y \le 53 - N_v \mid N' = 164 - n, \alpha' = 0{,}700102 + N_v, \beta' = 1 + N - N_v)$$

Bei Zwischenanalysen wird die Sinnlosigkeit erklärt, wenn Q <5,0 %.

Anhang 3. IRR- und VE-Ableitung

COVID-19-Falldefinition

Es werden zwei Definitionen von SARS-CoV-2-bedingten Fällen und SARS-CoV-2-bedingten schweren Fällen berücksichtigt (bei beiden ist das Datum des Beginns des Falles das Datum, an dem die Symptome beim Teilnehmer erstmals auftraten):

Bestätigtes COVID-19: Vorliegen von mindestens einem der folgenden Symptome und SARS-CoV-2-NAAT-positiv im Zentrallabor oder in einer örtlichen Testeinrichtung (unter Verwendung eines akzeptablen Tests):

- Fieber;
- Neuer oder verstärkter Husten;
- Neue oder verstärkte Atemnot;
- Schüttelfrost;
- Neue oder verstärkte Muskelschmerzen;
- Neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust;
- Halsentzündung;
- Durchfall;
- Erbrechen.

Die zweite Definition, die möglicherweise aktualisiert wird, sobald mehr über COVID-19 bekannt wird, umfasst die folgenden zusätzlichen, vom CDC definierten Symptome (aufgelistet unter https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/ symptome.html):

- Ermüdung;
- Kopfschmerzen;
- Verstopfte Nase oder laufende Nase;
- Brechreiz.

Bestätigter schwerer COVID-19-Verlauf: Bestätigter COVID-19-Verlauf und Vorliegen von mindestens einem der folgenden Symptome:

- Klinische Ruhesymptome, die auf eine schwere systemische Erkrankung hinweisen (RR ≥ 30 Atemzüge pro Minute, Herzfrequenz ≥ 125 Schläge pro Minute, $SpO_2 \leq 93$ % der Raumluft auf Meereshöhe oder PaO_2/FiO_2 <300 mm Hg);

- Atemversagen (definiert als Bedarf an High-Flow-Sauerstoff, nichtinvasiver Beatmung, mechanischer Beatmung oder ECMO);
- Anzeichen eines Schocks (SBP <90 mm Hg, DBP <60 mm Hg oder Bedarf an Vasopressoren);
- Erhebliche akute Nieren-, Leber- oder neurologische Funktionsstörung*;
- Aufnahme auf eine Intensivstation;
- Tod.

Das DMC kann je nach neuen Informationen eine Änderung der Definition einer schweren Erkrankung empfehlen.

* Drei verblindete Fallprüfer (medizinisch qualifizierte Pfizer-Mitarbeiter) werden alle potenziellen COVID-19-Erkrankungsereignisse überprüfen. Wenn ein NAAT-bestätigter Fall in Phase 2/3 allein aufgrund dieses Kriteriums als schwerwiegend eingestuft werden kann oder nicht, werden die verblindeten Daten von den Fallprüfern überprüft, um zu beurteilen, ob das Kriterium erfüllt ist; Die Mehrheitsmeinung wird sich durchsetzen.

Darüber hinaus wird für Teilnehmer ohne klinische Präsentation von COVID-19 eine serologische Definition verwendet:

- Bestätigte Serokonversion zu SARS-CoV-2 ohne bestätigtes COVID-19: positives Ergebnis für SARS-CoV-2-NVA-bindende Antikörper bei einem Teilnehmer mit einem vorherigen negativen Ergebnis für SARS-CoV-2-NVA-bindende Antikörper

Überwachungszeiten

Von grundlegender Bedeutung für diese VE-Studie ist die Überwachung von Fällen, die verschiedene Endpunkte bei jedem Teilnehmer erfüllen und während der Studie auftreten können. Endpunkt- und Teilnehmerkombinationen, bei denen eine Überwachung anwendbar ist, erfordern die Identifizierung des Beginns und des Endes des Überwachungszeitraums, um die Endpunktüberwachungszeit auf Teilnehmerebene zu bestimmen. Für alle VE-bezogenen Endpunkte in dieser Studie werden die Beginn der Überwachung wie folgt zusammengefasst:

Zugehörige Population auf Teilnehmerebene des Endpunkts	Beginn der Überwachung
Bewertbare Wirksamkeit	2 + 7 Tage dosieren
Dosis 2: Allverfügbare Wirksamkeit	Dosis 2
Dosis 1: Allverfügbare Wirksamkeit	Dosis 1

Für alle VE-bezogenen Endpunkte in dieser Studie ist das Ende eines Überwachungszeitraums für jeden Teilnehmer das früheste der folgenden Ereignisse:

- Wenn der erste COVID-19-Fall auftritt.

- Wenn das Ende der Studie durch den Teilnehmer eintritt, z. B. aufgrund von Abbruch, Tod oder Abschluss der Studie usw.

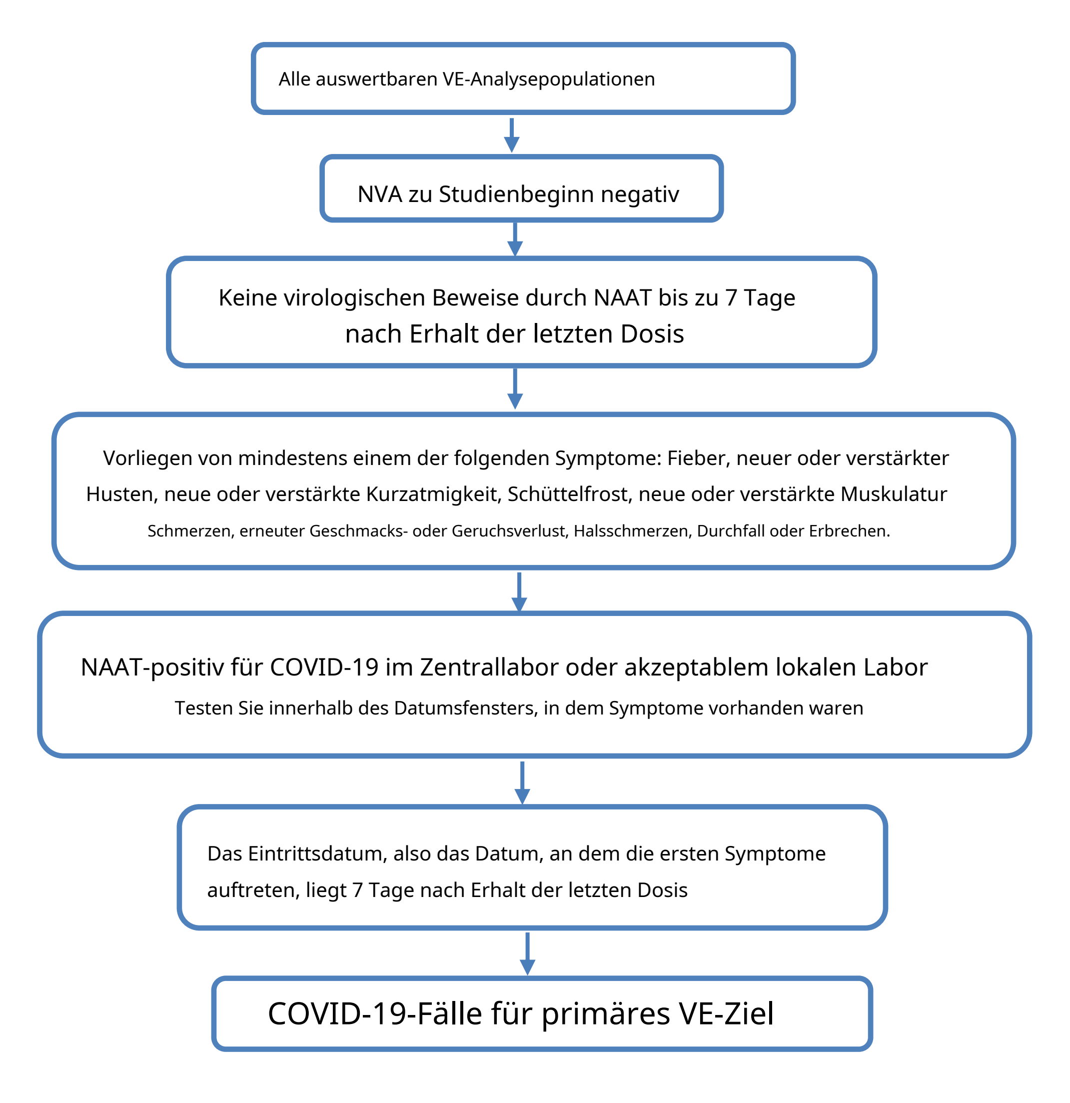
- Wenn der Teilnehmer zum ersten Mal einen schwerwiegenden Protokollverstoß hat.

Spezifische Informationen zu den Start- und Endzeiten der VE-bezogenen Endpunktüberwachung nach Endpunkt werden in den Spezifikationsdokumenten des Analyse- und Berichtsplans bereitgestellt.

Sobald die COVID-19-Fälle und der Überwachungszeitraum identifiziert wurden, kann VE als 100 × (1 – IRR) berechnet werden, wobei IRR das Verhältnis der bestätigten COVID-19-Erkrankung pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung für den aktiven Impfstoff ist Gruppe zur Placebogruppe.

Flussdiagramm

Das Flussdiagramm zur Ableitung der COVID-19-Fälle für die ersten primären Endpunkte ist unten aufgeführt:



Wenn die Ergebnisse eines Teilnehmers im Zentrallabor und in einem akzeptablen lokalen Labor unterschiedlich sind, wird der Test für den Teilnehmer in den folgenden beiden Szenarien als positiv gewertet: (1) akzeptables lokales Testergebnis positiv und Testergebnis des Zentrallabors negativ oder IND; (2) akzeptables lokales Testergebnis negativ oder IND- und Zentrallabortestergebnis positiv.